



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: нінтеданіб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 27.05.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 27.05.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ОФЕВ – капсули м'які по 100 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів у картонній упаковці, РП UA/16115/01/01, термін дії з 03.04.2023 по 03.04.2028;
капсули м'які по 150 мг, по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів у картонній упаковці, РП UA/16115/01/02, термін дії з 03.04.2023 по 03.04.2028.

Виробник – Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко.КГ (первинне (блістери) та вторинне пакування, маркування, контроль якості, контроль якості за

¹ <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlist?opendocument&title=nintedanib>

показником мікробіологічна чистота та випуск серій лікарського засобу), Німеччина

Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ (виробництво, упаковка та контроль якості (за виключенням мікробіологічної чистоти) капсул bulk (не розфасованої продукції)), Німеччина

А енд Ем ШТАБТЕСТ Лабор фур Аналітик унд Стабілітатспруфунг ГмбХ (альтернативна лабораторія для проведення контролю якості (за виключенням Мікробіологічної чистоти)), Німеччина

СГС Інститут Фрезеніус ГмбХ (альтернативна лабораторія для проведення контролю якості Мікробіологічної чистоти), Німеччина

Лабор ЛС СЕ енд Ко. КГ (альтернативна лабораторія для проведення контролю якості Мікробіологічної чистоти), Німеччина.

Заявник – Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ОФЕВ®.

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:
нінтеданіб.

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: нінтеданіб;

1 капсула містить 100 мг або 150 мг нінтеданібу (у вигляді езилату);

допоміжні речовини: тригліцериди середньоланцюгові, твердий жир, лецитин (соєвий) (E 322);

оболонка капсули: желатин, гліцерин 85%, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172);

чорнило чорного кольору для маркування капсул: шелак, етанол, пропіленгліколь (E 1520), заліза оксид чорний (E 172).

5) форма випуску:

капсули м'які по 100 мг; капсули м'які по 150 мг.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

рекомендована доза препарату становить 150 мг двічі на добу, приблизно через кожні 12 годин. Доза 100 мг двічі на добу рекомендується лише тим пацієнтам, які погано сприймають дозу 150 мг двічі на добу. Максимальна добова доза складає 300 мг.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

реєстраційне посвідчення: UA/16115/01/01 та UA/16115/01/02. Наказ МОЗ №1957 від 14.11.2023. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 03.04.2023 по 03.04.2028. Заявник: Берінгер Інгельхайм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01EX09.

Нінтеданіб є низькомолекулярним інгібітором тирозинкінази, який блокує рецептори, у тому числі рецептор фактора росту тромбоцитів (PDGFR) α та β ,

рецептор фактора росту фібробластів (FGFR) 1-3 і рецептор фактора росту ендотелію судин (VEGFR) 1-3. Крім того, нінтеданіб інгібує кінази Lck (лімфоцит-специфічна білкова тирозинкіназа), Lyn (білкова тирозинкіназа lyn), Src (протоонкогенна білкова тирозинкіназа src) та CSF1R (рецептор колонієстимулюючого фактора 1). Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з аденозинтрифосфат (АТФ)-зв'язуючою ділянкою цих кіназ і блокує внутрішньоклітинну передачу каскадних сигналів які продемонстрували, що вони беруть участь у патогенезі ремоделювання фібрознаї тканини при інтерстиціальних захворюваннях легень.

У дослідженнях *in vitro* з використанням клітин людини було встановлено, що нінтеданіб інгібує процеси, залучені до ініціації фіброзного патогенезу, вивільнення профіброзних медіаторів з моноцитарних клітин периферичної крові та поляризації макрофагів до альтернативно активованих макрофагів. Було встановлено, що нінтеданіб пригнічує фундаментальні процеси у фіброзі органів, проліферації та міграції фібробластів, а також перетворенні на активний фенотип міофібробластів та секреції позаклітинного матриксу. У дослідженнях на тваринах у кількох моделях ідіопатичного легеневого фіброзу (далі – ІЛФ), інтерстиціального захворювання легень при системній склеродермії (системному склерозі) (СС/ІЗЛ-СС), ІЗЛ, обумовленої ревматоїдним артритом (РА), та фіброзів інших органів нінтеданіб продемонстрував протизапальну та антифібротичну дію у легенях, шкірі, серці, нирках та печінці. Нінтеданіб також виявив судинну активність. Він знижував дермальний мікросудинний апоптоз ендотеліальних клітин та послаблював ремоделювання легеневиx судин за рахунок зменшення проліферації гладком'язових клітин судин, товщини стінок легеневиx судин та частки закупорених легеневиx судин.

Клінічна ефективність та безпека нінтеданібу при ідіопатичному легеневоmu фіброзі вивчалася в рамках двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень фази III з однаковим дизайном (INPULSIS-1 (1199.32) та INPULSIS-2 (1199.34)).

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:
лікування ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) у дорослих.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ОФЕВ показаний для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) у дорослих.

ОФЕВ також показаний для лікування інших хронічних фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) з прогресуючим фенотипом у дорослих.

ОФЕВ показаний для лікування інтерстиціального захворювання легень при системній склеродермії (системному склерозі) (ІЗЛ-СС).

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги

при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

У досьє зазначено, що пацієнти, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, належать до особливо вразливої категорії людей, оскільки їх лікування довічне, життєво необхідне та дороговартісне. ІЛФ відноситься до орфанних захворювань². Уряд України схвалив Концепцію розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки³. Цим Україна взяла на себе зобов'язання забезпечити пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, заходи з профілактики таких захворювань, організацію надання медичної допомоги, безперервний та безоплатний доступ до необхідних лікарських засобів, медичних виробів та відповідних харчових продуктів для спеціального лікувального харчування. Мета концепції – зменшити смертність від рідкісних (орфанних) захворювань, підвищити якість життя пацієнтів, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, шляхом забезпечення справедливого та рівного доступу до якісної медичної допомоги таким пацієнтам, зокрема до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів для лікування рідкісних (орфанних) захворювань, до медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування, а також психологічного супроводу.

Як зазначено у досьє першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема хронічних обструктивних захворювань легень, є пріоритетним напрямом розвитку сфери охорони здоров'я на 2023–2025 роки⁴.

Уповноважений орган зауважує, що відповідно до наказу МОЗ України від 07 жовтня 2022 року № 1832 ІЛФ не включений до пріоритетного напрямку розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки, в свою чергу ІЛФ включений до переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Як зазначено у досьє, ІЛФ є хронічним швидкопрогресуючим орфанним захворюванням та відноситься до інтерстиціальних захворювань легень з поганим прогнозом. Захворювання характеризується поступовим фіброзом тканин у легенях за відсутності будь-якої відомої причини. Міжнародне товариство з лікування ІЛФ охарактеризували ІЛФ як специфічну форму хронічної, прогресуючої, фіброзуючої, інтерстиціальної пневмонії невідомої

² Наказ МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13.11.2014 за № 1439/26216

³ Розпорядження КМУ від 28.04.2021 № 377-р «Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки»

⁴ Наказ МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 – 2025 роки» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

причини, що зустрічається переважно у людей похилого віку (середній вік за даними Orphanet становить 66 років). Зона ураження обмежена легеньми та пов'язана з гістологічною та/або рентгенологічною картиною звичайної інтерстиціальної пневмонії (далі – ЗІП). Основною метою лікування є припинення прогресування хвороби. Вживаність від встановлення діагнозу в середньому складає не більше 5 років.

Згідно з міжнародною класифікацією ВООЗ ІЛФ відноситься до чотиризначної підрубрики J84.1 “Інші інтерстиціальні захворювання легень з фіброзом”⁵.

За даними досьє захворюваність ІЛФ оцінюється як 8-9 на 100 000 людино-років. Захворювання зустрічається рідко у пацієнтів віком до 45 років, а медіанний вік захворювання становить 70 років. Поширеність становить 15-25 на 100 000 та зростає із віком. Ця інформація співставна із даними публікації *Navaratnam V et., 2011*⁶, яка повідомляє наступні дані: захворюваність за даними закладів первинної медичної допомоги становила 7,44 (95% СІ від 7,12 до 7,77) на 100 000 людино-років. Смертність від ІЛФ становила 5,10 на 100 000 і була вищою серед чоловіків та старших вікових груп (дані 2006-2008 років).

Цільову популяцію для застосування заявленого лікарського засобу у досьє було визначено як дорослі пацієнти з ІЛФ легкого та помірного ступеня з форсованою життєвою ємністю легень (далі – ФЖЄЛ) $\geq 50\%$ від прогнозованого значення. Як зауважено у досьє, дані української медичної статистики не містять релевантної інформації, яка б дозволила визначитися із чисельністю цільової популяції⁷. У висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: нінтеданіб від 26.11.2021⁸ зазначається, що відповідно до даних Інституту фтизіатрії та пульмонології (лист від 11.08.2021 № 175) в середньому за останні роки (2016–2020) реєструється 135,6 нових випадків захворювання, а станом на січень 2021 року за даними 22 областей та м. Києва зареєстровано 305 пацієнтів (з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ – 174 пацієнта). Заявником було зроблено припущення, що структура нових пацієнтів щодо об'єму ФЖЄЛ буде така ж, як і структура поширеності за цим параметром. Тому очікувана кількість нових пацієнтів (захворюваність) із ФЖЄЛ $\geq 50\%$ становитиме 77 пацієнтів.

Додатково заявником зазначено, що реальна потреба у заявленому лікарському засобі може відрізнятись від наведеної у досьє, оскільки в основу розрахунків лягли дані 2021 року, що на момент проведення ОМТ можуть не відображати поточну ситуацію, а також тому, що ці дані не враховують міграційні процеси, спричинені повномасштабним вторгненням російської федерації в Україну.

Під час проведення експертизи уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі – уповноважений орган) провів верифікацію даних щодо розрахунку потреби у заявленому лікарському засобі.

⁵ <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/J84.1>

⁶ Navaratnam V, Fleming KM, West J, Smith CJ, Jenkins RG, Fogarty A, Hubbard RB. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. Thorax. 2011 Jun;66(6):462-7. doi: 10.1136/thx.2010.148031. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21525528.

⁷ http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.html

⁸ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/ofev_na-cenzuru.pdf

Уповноважений орган зазначає, що розрахунки заявника базуються на кількості діагностованих випадків ІЛФ в Україні у 2021 році, які надані головними позаштатними пульмонологами 22 областей та м. Києва.

З метою уточнення кількості пацієнтів з ІЛФ уповноважений орган звернувся до Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України”. Фахівці зауважують, що на жаль, в Україні офіційні статистичні дані захворюваності/поширеності ІЛФ відсутні. Зважаючи на світові дані (3-25 випадків на 100 000 населення) ймовірно в Україні може бути до 1000 хворих на ІЛФ. За опитуванням обласних фахівців-пульмонологів, яке проводилось у 2021 році, діагноз ІЛФ встановлено у 305 пацієнтів, з яких у 174 показник ФЖЄЛ був вищим за 50% (середня захворюваність 0,38, поширеність 0,86 на 100 000). З урахуванням реалій поточного часу (окуповані території, міграція, зменшення кількості населення, обмеження доступу населення до високоспеціалізованих центрів, беручи до уваги низьку виживаність пацієнтів – 2-3 роки від становлення діагнозу) кількість пацієнтів із встановленим діагнозом ІЛФ у 2024 році може бути меншою, ніж у 2021 році. Єдиного реєстру пацієнтів із ІЛФ не існує, оскільки відсутній механізм обов'язкової верифікації діагнозу у високопрофільному центрі ІЛФ як орфанного захворювання НІФП НАМНУ (згідно наказу МОЗ України №1328 від 20.07.23). Відповідно, встановити точну кількість хворих, у тому числі із показником ФЖЄЛ більше 50% неможливо.

Додатково уповноважений орган провів пошук даних щодо епідеміологічних показників (поширеності, захворюваності, смертності) ІЛФ в Україні та світі.

У публікації Maher et al., 2021⁹ представлені показники захворюваності та поширеності ІЛФ за результатами статистичного моделювання даних досліджень, що оцінювали епідеміологічні показники ІЛФ (опубліковані з 2009 по 2020 рр.). Скоригована захворюваність і поширеність ІЛФ оцінюються в діапазоні 0,09–1,30 та 0,33–4,51 на 10 000 осіб, відповідно, за даними досліджень, проведених у 12 країнах, і охоплювали 229 611 497 записів пацієнтів у всьому світі. Скориговані показники захворюваності у Європі коливаються від 0,09 до 0,49 на 10 000 населення. Скориговані показники поширеності у Європі коливаються від 0,33 до 2,51 на 10 000 населення.

У публікації Gupta et al., 2023¹⁰ наведені результати щодо захворюваності та поширеності ІЛФ, отримані з досліджень, опублікованих з 2015 по 2021 рр. У загальній популяції поширеність ІЛФ коливається від 7 до 1650 на 100 000 осіб. На відміну від поширеності, автори публікації виявили значні неузгодженості в повідомленні про захворюваність на ІЛФ, тому порівняння за цим показником не представлено у публікації. Додатково автори публікації зауважують, що зміни в діагностичних критеріях ІЛФ протягом багатьох років, можливо, ускладнили оцінку тягаря захворювання.

⁹ Maher TM, Bendstrup E, Dron L, Langley J, Smith G, Khalid JM, Patel H, Kreuter M. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021 Jul 7;22(1):197. doi: 10.1186/s12931-021-01791-z. PMID: 34233665; PMCID: PMC8261998. <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01791-z>

¹⁰ Shah Gupta R, Koteci A, Morgan A, George PM, Quint JK. Incidence and prevalence of interstitial lung diseases worldwide: a systematic literature review. *BMJ Open Respir Res.* 2023 Jun;10(1):e001291. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001291. PMID: 37308252; PMCID: PMC10277538.

За даними відкритого джерела інформації про рідкісні захворювання OrphaNet¹¹ кількість зареєстрованих випадків коливається від 0,2 на 100 000 на рік до 94 на 100 000 на рік, поширеність від 1 до 5 на 10 000.

За даними бази даних рідкісних захворювань американської некомерційної організації “Національна організація з рідкісних захворювань” (National Organization for Rare Disorders, NORD)¹² точні дані поширеності і захворюваності на ІЛФ невідомі. Оцінки варіюються від 2 до 29 осіб на 100 000 населення в цілому. Ця варіація може бути частково пов’язана з відсутністю єдиного визначення при встановленні діагнозу ІЛФ. Крім того, багато випадків ІЛФ залишаються недіагностованими або неправильно діагностованими, що ускладнює визначення справжньої поширеності ІЛФ серед населення в цілому.

Отже, при проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом встановлено, що показники захворюваності (діапазоні 0,9–94 на 100 000 осіб) та поширеності ІЛФ (3,3–1650 на 100 000 осіб) значно варіюють між країнами світу, в Україні не проводились епідеміологічні дослідження захворюваності та поширеності ІЛФ. Враховуючи вищевикладене, уповноважений орган приймає представлену заявником кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування нінтеданібу, оскільки розрахунки заявника базуються на кількості діагностованих випадків ІЛФ в Україні.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів.

Відповідно до інформації в клінічному розділі досьє щодо заявленого лікарського засобу вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі з ІЛФ, діагноз яких підтверджено комп’ютерною томографією високої роздільної здатності (HRCT).

Втручання (I, intervention) – нінтеданіб в терапевтичних дозах 150 мг або 100 мг двічі на добу на фоні застосування кортикостероїдів.

Компаратор (C, comparator) – плацебо на фоні застосування кортикостероїдів.

Кінцеві точки (O, outcomes) – ФЖЄЛ.

Тип дослідження (S, study type) – рандомізовані клінічні дослідження (далі – РКД) III фази.

Компаратором у досьє було обрано плацебо із супутнім застосуванням кортикостероїдів.

У досьє зазначено, що відповідно сучасних рекомендацій, до фармакотерапевтичних препаратів, призначених для лікування ІЛФ, належать нінтеданіб та пірфенідон; кортикостероїди розглядаються в контексті лікування загострень. Оскільки в Україні за державні кошти ні нінтеданіб, ні пірфенідон для лікування ІЛФ не закупаються, це означає, що пацієнти з ІЛФ в Україні із сучасних фармакотерапевтичних препаратів отримують «нічого», що за ефективністю та безпекою можна прирівняти до плацебо. Однак, слід зазначити,

¹¹ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2032?name=IPF&mode=name>

¹² <https://rarediseases.org/rare-diseases/idiopathic-pulmonary-fibrosis/#affected>

що кортикостероїди для таких пацієнтів в Україні закупаються за державний кошт, хоча не відносяться до препаратів для довгострокового фармакотерапевтичного лікування ІЛФ. З урахуванням українських реалій поточна практика в Україні виглядає наступним чином: нічого або плацебо (фармакотерапевтичне лікування) + кортикостероїди (для лікування загострень) + нефармакологічні методи + паліативне лікування. Якщо скоротити цю схему, то компаратором, що закупається за державний кошт, буде нічого або плацебо + кортикостероїди. Оскільки кортикостероїди будуть застосовуватися як за наявності нінтеданібу, так і без нього (тобто в обох схемах порівняння), то дослідженню в рамках даного досьє підлягає плацебо в якості компаратора із супутнім застосуванням кортикостероїдів.

Уповноважений орган зазначає, що лікарський засіб нінтеданіб у 2021 році вже проходив державну ОМТ за показанням лікування пацієнтів з ІЛФ легкого чи помірного ступеня тяжкості, у досьє були представлені дані порівняння заявленого лікарського засобу нінтеданіб та пірфенідону. Проте при проведенні верифікаційного аналізу було встановлено, що станом на 2021 рік пірфенідон, який обраний компаратором для проведення оцінки клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності нінтеданібу, не відповідав поточній реальній клінічній практиці ведення пацієнтів з ІЛФ в Україні, не був зареєстрований в Україні, не фінансувався з перспективи держави як платника, протягом 2019-2021 рр. реалізація ЛЗ пірфенідону була відсутня, тому отримані результати із заявленим компаратором не могли бути використані в умовах України на поточний час для визначення наявності чи відсутності економічних та клінічних переваг нінтеданібу. У висновку уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: нінтеданіб від 26.11.2021¹³ була надана рекомендація актуалізувати дані щодо порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності заявленого лікарського засобу нінтеданіб порівняно з компаратором, який регулярно застосовується в клінічній практиці в Україні, обраним з перспективи державного платника для повторного проведення державної ОМТ.

Отже, в рамках даного досьє (з актуалізованими даними) відповідно до рекомендацій настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) при верифікації вибору компаратора уповноваженим органом було встановлено наступне.

У Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні стандарт медичної допомоги та клінічний протокол лікування пацієнтів з ІЛФ.

Уповноважений орган проаналізував клінічні практичні рекомендації: Ідіопатичний легеневий фіброз (оновлена версія) та прогресуючий легеневий фіброз у дорослих: офіційна клінічна практична настанова Американського торакального товариства, Європейського респіраторного товариства, Японського респіраторного товариства та Латиноамериканської торакальної

¹³ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/ofev_na-czenzuru.pdf

асоціації (ATS/ERS/JRS/ALAT) (2022)¹⁴, Ідіопатичний легеневий фіброз у дорослих: діагностика та лікування; клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) (2017)¹⁵, Діагностика та лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Торакальне товариство Австралії та Нової Зеландії та Lung Foundation Australia, короткий виклад позицій (2017)¹⁶, Рекомендації з медичного лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Положення про медикаментозне лікування ідіопатичного фіброзу легень (2017)¹⁷, Консенсусний документ щодо діагностики та лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Спільний консенсус Португальського товариства пульмонології, Португальського товариства радіології та ядерної медицини і Португальського товариства патологічної анатомії (2016)¹⁸. За результатами аналізу встановлено, що для лікування пацієнтів з ІЛФ рекомендовано застосовувати пірфенідон або нінтеданіб.

За результатами аналізу переліків гарантованих лікарських засобів, що закуповуються за кошти державного бюджету уповноваженим органом встановлено, що пірфенідон та нінтеданіб не закуповуються за кошти державного бюджету.

За даними Державного реєстру лікарських засобів¹⁹ пірфенідон з 05.07.2023 має реєстраційне посвідчення UA/20090/01/01 (ПІРФЕКТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг) виробник НОБЕЛ ІЛАЧ САНАІ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина.

Додатково уповноваженим органом проведений аналіз ринку за базою даних експертно-аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України «PharmXplorer» та встановлено, що в Україні у госпітальному сегменті ринку наявні закупівлі нінтеданіб у 2021-2023 рр. (у незначних кількостях), закупівлі пірфенідону – відсутні.

З метою уточнення тактики ведення пацієнтів з ІЛФ уповноважений орган звернувся до Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України”. Фахівці зазначають, що в умовах реальної клінічної практики в Україні після встановлення діагнозу шляхом мультидисциплінарної дискусії в експертному центрі пацієнту призначається базисна терапія протифіброзним засобом (в Україні доступний лише нінтеданіб), корекція супутньої патології, фізична реабілітація, а у випадку дихальної недостатності – тривала оксигенотерапія. У випадку загострення: госпіталізація, респіраторна підтримка, оксигенотерапія, системні глюкокортикоїди, антикоагулянти за показаннями.

¹⁴ Raghu, Ganesh et al. “Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.” American journal of respiratory and critical care medicine vol. 205,9 (2022): e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST
¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>

¹⁶ Jo HE, Prasad JD, Troy LK, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, Chambers DC, Holland AE, Lake FR, Keir G, Goh NS, Wilsher M, de Boer S, Moodley Y, Grainge C, Whitford HM, Chapman SA, Reynolds PN, Beatson D, Jones LJ, Hopkins P, Allan HM, Glaspole I, Corte TJ. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Thoracic Society of Australia and New Zealand and Lung Foundation Australia position statements summary. Med J Aust. 2018 Feb 5;208(2):82-88. doi: 10.5694/mja17.00799. PMID: 29385965.

¹⁷ Xaubet, Antoni et al. “Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis.” “Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática.” Archivos de bronconeumología vol. 53,5 (2017): 263-269. doi:10.1016/j.arbres.2016.12.011

¹⁸ Robalo Cordeiro, C et al. “Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica.” Revista portuguesa de pneumologia vol. 22,2 (2016): 112-22. doi:10.1016/j.rppnen.2016.01.003

¹⁹ <http://www.drz.com.ua>

Отже, вибір компаратора у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та, враховуючи вищезазначене, вибір компаратора, а саме відсутність специфічної антифібротичної терапії є релевантним до умов реальної клінічної практики України на даний час.

З метою представлення аналізу порівняльної клінічної ефективності заявником був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень застосування нінтеданібу в терапевтичних дозах (150 мг або 100 мг двічі на день) порівняно з плацебо у базах даних PubMed та Cochrane library. За результатами пошуку було виявлено 27 публікацій в базі PubMed, 145 публікацій в базі Cochrane та 2 публікації ручним пошуком. Після видалення дублікатів вичитці назв та абстрактів підлягало 143 публікації. Під час вичитки за назвами та абстрактами було відсіяно 134 публікації. Повнотекстовій вичитці підлягало 9 публікацій, за результатами якої заявником було виключено 7 публікацій. Для подальшого аналізу були відібрані 2 публікації Richeldi et al., 2014²⁰ та Corte et al., 2015²¹, що містять результати досліджень INPULSIS.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу нінтеданіб, що надана у досьє

Метою мультицентрових, багатонаціональних рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень в паралельних групах із подвійним засліпленням INPULSIS було оцінити ефективність та безпеку нінтеданібу в дозуванні 150 мг двічі на добу порівняно із плацебо для лікування ІЛФ у дорослих.

Критеріями включення були: вік 40 років і старше; діагноз встановлений не пізніше 5-ти років тому; ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення; дифузійна здатність для монооксиду вуглецю (далі – DL_{CO}) в межах 30-79% від прогнозованих значень; наявність HRCT грудної клітки, зробленої впродовж останніх 12 місяців. У дослідженнях могли брати участь пацієнти, які останні 8 тижнів перед скринінгом отримували стабільні дози кортикостероїдів в дозах, що не перевищували 15 мг/добу по преднізону.

Критеріями виключення були: інше супутнє лікування (високі дози кортикоїдів, азатіоприн, N-ацетилцистеїн (далі – NAC) та інші лікарські засоби для лікування ІЛФ. Не включалися пацієнти з відхиленнями лабораторних маркерів (печінкові трансамінази або білірубін), захворюваннями серця (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія) або ті, яким ймовірно могла бути проведена трансплантація легень впродовж дослідження.

Фонове лікування. Після 6 місяців досліджуваного лікування пацієнти, стан яких погіршився (*deteriorated*), могли отримувати азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, N-ацетилцистеїн або кортикостероїди в дозі

²⁰ Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584. Epub 2014 May 18. Erratum in: N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):782. PMID: 24836310. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402584?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

²¹ Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2015 Sep 24;16:116. doi: 10.1186/s12931-015-0276-5. PMID: 26400368; PMCID: PMC4581488.

понад 15 мг на день за преднізоном на розсуд дослідника. У випадках загострення (*acute exacerbation*), у будь-який час під час дослідження, можна було розпочати будь-яке лікування або збільшити дози.

Впродовж травня 2011 – вересня 2012 року рандомізацію пройшли 1066 пацієнтів (515 пацієнтів – в дослідження INPULSIS-1 та 551 пацієнт – в дослідження INPULSIS-2). Принаймні одну дозу лікарського засобу в рамках дослідження отримали 513 пацієнтів (нінтеданіб – 309; плацебо – 204) в дослідженні INPULSIS-1 та 548 пацієнтів (нінтеданіб – 329; плацебо – 219) – в дослідженні INPULSIS-2. Після рандомізації характеристики пацієнтів були порівняними (в публікації наведено інформацію про гендер, вік, масу тіла, індекс маси тіла, відсоток курців, час від встановлення діагнозу, застосування системних кортикостероїдів, характеристики ФЖЄЛ, характеристики DL_{CO} , характеристики SpO_2 ; оцінка за шкалою SGRQ).

За даними досьє **первинною кінцевою точкою** у дослідженні була річне зменшення ФЖЄЛ, виміряне в мл.

Вторинні кінцеві точки включали зміну оцінки за респіраторним опитувальником Святого Георгія (далі – SGRQ)* від базових значень станом на 52 тиждень лікування; час до першого загострення**. Іншими вторинними кінцевими точками були: абсолютна зміна ФЖЄЛ від базових значень (в мл та % від прогнозованих значень); частка пацієнтів з відповіддю за показником ФЖЄЛ (пацієнти, які не досягли зниження ФЖЄЛ $>5\%$ або $>10\%$); ризик загострень; зміна сатурації кисню (SpO_2) у стані спокою порівняно із базальними значеннями; зміна порівняно із базовими значеннями DL_{CO} ; час до смерті з усіх причин, з респіраторних причин, в стані «on-treatment». Для представлення результатів, які включають несприятливий клінічний перебіг, було включено комбіновані клінічні точки: час до смерті або легеневої трансплантації, час до смерті, легеневої трансплантації або відповідність заздалегідь визначеним критеріям для трансплантації легень (ФЖЄЛ $<45\%$ від прогнозованого, або $DL_{CO} <30\%$ від прогнозовано або $SpO_2 <88\%$ у спокої).

*Респіраторний опитувальник Святого Георгія (St.George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) – опитувальник для самостійного заповнення, що використовується для оцінки якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Складається із трьох секцій (симптоми, активність та вплив). Загальний бал для кожної секції варіюється від 0 до 100; вищі бали вказують на гіршу якість життя. Для пацієнтів із ІЛФ не було встановлено мінімальної важливої різниці у балах. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ця різниця становить 4 бали. Анкета заповнювалася на 6, 12, 24 та 52 тижні.

**Гострі загострення визначалися як події, що відповідають всім наступним критеріям: незрозуміле погіршення або розвиток задишки протягом попередніх 30-ти днів; нові дифузні легеневі інфільтрати, що візуалізуються на рентгенограмі грудної клітки або HRCT або поява аномалій паренхіми без пневмотораксу чи плеврального випоту (нові матові помутніння) з моменту попереднього візиту; виключення будь-яких відомих причин гострого погіршення, включаючи інфекцію, лівосторонню серцеву недостатність, легеневу емболію, та будь-яку ідентифіковану причину гострого ураження легень, в рамках звичайної клінічної практики та мікробіологічних досліджень. Усі гострі загострення категоризувалися засліпленими на підтверджені, підозрювані або на такі, що не визнавалися загостреннями у відповідності до попередньо визначених критеріїв.

Результати порівняльної клінічної ефективності, наведені у досьє з дослідження INPULSIS

Первинна кінцева точка (Richeldi et al., 2014): в обох дослідженнях скориговане річне зменшення ФЖЄЛ свідчило на користь нінтеданібу. В рамках дослідження INPULSIS-1 в групі нінтеданібу спостерігалось зниження ФЖЄЛ на 114,7 мл, в групі плацебо зниження ФЖЄЛ було більш вираженим і становило 239,9 мл. Таким чином, різниця становила 125,3 мл (95% СІ від 77,7 до 172,8); $p < 0,001$. Подібні результати спостерігалися в дослідженні INPULSIS-2: 113,5 мл та 207,3 мл, відповідно. Різниця становила 93,7 мл (95% СІ від 44,8 до 142,7); $p < 0,001$. За результатами попередньо визначеного аналізу об'єднаних даних було встановлено, що в групі нінтеданібу ФЖЄЛ знизилась на 113,6 мл, а в групі плацебо – на 223,5 мл. При цьому різниця між групами становила 109,9 мл (95% СІ від 75,9 до 144,0); $p < 0,001$.

Вторинні кінцеві точки

Загострення (Richeldi et al., 2014): за результатами дослідження INPULSIS-1 не спостерігалось значущої різниці у часі до першого загострення (HR=1,15; 95% СІ від 0,54 до 2,42; $p=0,67$). Частки пацієнтів із принаймні одним загостренням були подібними: 6,1% порівняно з 5,4%, відповідно. Дані дослідження INPULSIS-2 свідчать про статистично значущий більший час до першого загострення в групі нінтеданібу (HR=0,38; 95% СІ від 0,19 до 0,77; $p=0,005$); пацієнтів із принаймні одним загостренням було значно менше в групі нінтеданібу (3,6% порівняно з 9,6%). Попередньо визначений аналіз об'єднаних даних (скоригований) також свідчить на користь нінтеданібу (HR=0,32; 95% СІ від 0,16 до 0,65; $p=0,001$); за оцінкою дослідника пацієнтів із принаймні одним загостренням було значно менше в групі нінтеданібу (4,9% порівняно з 7,6%).

Оцінка за SGRQ (Richeldi et al., 2014): дані дослідження INPULSIS-1 показали статистично незначущі результати скоригованої середньої зміни за оцінкою SGRQ на 52 тиждень лікування порівняно із базовими значеннями (4,34 бали порівняно з 4,39 балів; різниця -0,05; 95% СІ від -2,50 до 2,40; $p=0,97$). Дані дослідження INPULSIS-2 показали статистично значущий результат (2,80 бали порівняно з 5,48 балами; різниця -2,69; 95% СІ від -4,95 до -0,43; $p=0,02$). Попередньо визначений аналіз чутливості показав статистично незначущі результати (різниця -1,43 пункти; 95% СІ від -3,09 до 0,23; $p=0,09$).

Смертність (Richeldi et al., 2014): дані щодо смертності наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Дані смертності (загальної, респіраторної та «on-treatment» (INPULSIS-1; INPULSIS-2; об'єднані дані)

Смертність	Нінтеданіб, n/N (%)	Плацебо, n/N (%)	HR	95% CI	P-value
INPULSIS-1					
Загальна	13/309 (4,21)	13/204 (6,37)	0,63	0,29 - 1,36	0,29
Респіраторна	10/309 (3,24)	10/204 (4,90)	0,61	0,25 - 1,47	0,35
On-treatment	8/309 (2,59)	9/204 (4,41)	0,68	0,26 - 1,82	0,49
INPULSIS-2					

Загальна	22/329 (6,69)	20/219 (9,13)	0,74	0,40 - 1,35	0,30
Респіраторна	14/329 (4,26)	11/219 (5,02)	0,86	0,39 - 1,90	0,67
On-treatment	16/329 (4,86)	17/219 (7,76)	0,68	0,34 - 1,35	0,22
Об'єднані дані					
Загальна*	35/638 (5,49)	33/423 (7,80)	0,70	0,43 - 1,12	0,14
Респіраторна**	24/638 (3,76)	21/423 (4,96)	0,74	0,41 - 1,34	0,34
On-treatment***	24/638 (3,76)	26/423 (6,15)	0,68	0,39 - 1,19	0,16

* враховані дані пацієнтів рандомізованого набору (англ. *randomized set*), включаючи період *follow-up* (28 днів) з цензуруванням на 52 тиждень

** скоригована; враховані дані пацієнтів рандомізованого набору, включаючи період *follow-up* (28 днів) з цензуруванням на 52 тиждень

***нід час лікування, включаючи смерть, що виникла від рандомізації до 28 днів після прийому останньої дози досліджуваного лікарського засобу

За висновками заявника зниження ФЖЄЛ та загострень є значущими результатами. Однак, такі параметри дослідження як розмір вибірки та тривалість дослідження не дозволили виявити статистично значущих результатів впливу нінтеданібу на смертність чи оцінку за SGRQ.

Заявником була проведена оцінка методологічної якості досліджень INPULSIS (публікація *Richeldi et al., 2014*) за листом оцінки SIGN 50, за результатом якої встановлена прийнятна методологічна якість.

Уповноваженим органом була відтворена пошукова стратегія заявника відповідно до пошукових термінів, зазначених у досьє. За результатами пошуку, проведеного уповноваженим органом, у базах *PubMed* та *Cochrane Library* було знайдено 198 публікацій клінічних досліджень, з них у *PubMed* 33 публікації та у *Cochrane* – 165 публікацій. Станом на дату публікації висновку уповноваженим органом не було виявлено інших чи додаткових доказових даних, що відповідають PICOS заявника.

Уповноваженим органом проведено верифікацію даних щодо порівняльної клінічної ефективності застосування нінтеданібу порівняно з плацебо для лікування дорослих пацієнтів ІЛФ та проаналізовано результати 2-х повторних 52-тижневих рандомізованих подвійних сліпих досліджень фази 3 INPULSIS (публікація *Richeldi et al., 2014*).

У рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях INPULSIS з паралельними групами (INPULSIS-1 та INPULSIS-2 *ClinicalTrials.gov*, NCT01335464, NCT01335477) оцінювали ефективність та безпеку 150 мг нінтеданібу порівняно з плацебо у пацієнтів з ІЛФ.

Після скринінгу пацієнти були випадковим чином розподілені у співвідношенні 3:2 для отримання 150 мг нінтеданібу двічі на день або плацебо протягом 52 тижнів.

Загалом 1066 пацієнтів пройшли рандомізацію: 515 пацієнтів у дослідження INPULSIS-1 та 551 пацієнт у дослідження INPULSIS-2. У INPULSIS-1 513 пацієнтів отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу (309 отримали нінтеданіб, а 204 — плацебо). Загалом 25,2% у групі нінтеданібу та 17,6% пацієнтів у групі плацебо передчасно припинили

прийом досліджуваного препарату. Найчастішою причиною передчасного припинення прийому досліджуваного лікарського засобу була принаймні одна побічна реакція (21,0% пацієнтів у групі нінтеданібу та 11,8% у групі плацебо).

У INPULSIS-2 548 пацієнтів отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу (329 отримали нінтеданіб, а 219 — плацебо). Загалом 23,7% у групі нінтеданібу та 20,1% пацієнтів у групі плацебо передчасно припинили прийом досліджуваного препарату. Найчастішою причиною передчасного припинення прийому досліджуваного лікарського засобу була принаймні одна побічна реакція (18,8% пацієнтів у групі нінтеданібу та 16,0% у групі плацебо).

Пацієнти могли отримувати преднізон, якщо їх постійна доза становила ≤ 15 мг/день (або ≤ 30 мг кожні 2 дні) або еквівалент. На момент включення у дослідження супутню терапію системними глюкокортикостероїдами отримували у групі нінтеданібу 22% пацієнтів (INPULSIS-1) і 20,7% (INPULSIS-2); у групі плацебо ~21% (INPULSIS-1 та INPULSIS-2). На розсуд дослідника у разі загострення можна було розпочинати (або підвищувати дозу) терапію преднізолоном у високих дозах, азатиоприном, циклофосфамідом, циклоспорином А або NAC, про що і зазначено у досьє. У випадку погіршення стану/прогресування захворювання через 6 місяців від вихідного рівня (прогнозоване зниження ФЖЄЛ принаймні на 10% або DL_{CO} принаймні на 15%) пацієнтам могли призначити вищезазначену терапію.

Базові характеристики пацієнтів при включенні у дослідження були збалансовані між групами пацієнтів, як і було зазначено у досьє. На момент включення у дослідження пацієнти групи нінтеданіб мали ФЖЄЛ ~ 80% від прогнозованого значення, а у групі плацебо ФЖЄЛ ~ 79% від прогнозованого значення. Найбільш частими супутніми станами у групах нінтеданібу та плацебо були: гіпертензія (43,3% vs 41,1%), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (23,0% vs 23,9%), гіперхолестеринемія (13,6% vs 16,8%), цукровий діабет (13,8% vs 11,6%), остеоартрит (11,4% vs 12,3%), гіперліпідемія (13,5% vs 9,0%), доброякісна гіперплазія передміхурової залози (8,5% vs 10,6%), ішемічна хвороба серця (7,1% vs 10,2%). Супутня терапія в групі нінтеданібу порівняно з групою плацебо була наступною: інгібітори Р-глікопротеїну (49,1% vs 44,4%), інгібітори протонної помпи та антагоністи H₂-рецепторів (38,2% vs 38,5%), антиагреганти (29,6% vs 27,9%), системні кортикостероїди (21,3% vs 21,0%), бронходилататори (20,2% vs 17,0%).

Отже, за результатами проведеного аналізу 2-х рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень INPULSIS з паралельними групами було встановлено, що нінтеданіб переважав плацебо щодо первинної кінцевої точки: річної швидкості зменшення ФЖЄЛ (різниця 109,9; 95% CI від 75,9 до 144,0, $p < 0,001$), а також вторинних кінцевих точок: часу до першого загострення (HR 0,32; 95% CI від 0,16 до 0,65, $p = 0,001$), абсолютної зміни ФЖЄЛ від базових значень (різниця 110,6; 95% CI від 83,2 до 137,9, $p < 0,001$). За результатами об'єднаного аналізу (INPULSIS-1 та INPULSIS-2) при застосуванні нінтеданібу порівняно з плацебо не було суттєвої різниці у скоригованій середній зміні загальної оцінки SGRQ від вихідного рівня до 52-го

тижня дослідження (різниця, -1,43 бали; 95% CI, від -3,09 до 0,23; $p = 0,09$) та смерті від будь-якої причини (HR 0,70, 95% CI від 0,43 до 1,12, $p = 0,14$), смерті від респіраторної причини (HR 0,74, 95% CI від 0,41 до 1,34, $p = 0,34$), on-treatment смерті (HR 0,68, 95% CI від 0,39 до 1,19, $p = 0,16$).

При аналізі дослідження INPULSIS звертає на себе увагу деяка гетерогенність результатів щодо часу до першого загострення. Дана точка спочатку оцінювалась дослідниками, а потім всі визначені протоколом дослідження дані (опис клінічного перебігу і симптомів; результати лабораторних досліджень, функції легень і візуалізації; проведене лікування) направлялись на розгляд незалежного комітету з оцінки для валідації та підтвердження чи спростування загострення. За оцінкою дослідників, у INPULSIS-1 не було значної різниці між групами нінтеданібу та плацебо в часі до першого загострення (HR 1,15; 95% CI від 0,54 до 2,42; $p=0,67$), а частка пацієнтів із принаймні одним загостренням була подібною в групах нінтеданібу та плацебо (6,1% та 5,4% відповідно). Після оцінки незалежним комітетом частка пацієнтів з підтвердженим або підозрюваним загостренням зменшилась до 2,2% у групі нінтеданібу та 3,9% у групі плацебо. За оцінкою дослідників, у дослідженні INPULSIS-2 спостерігалось значне збільшення часу до першого загострення в групі нінтеданібу порівняно з групою плацебо (HR 0,38; 95% CI від 0,19 до 0,77; $p=0,005$), а частка пацієнтів із принаймні одним загостренням була нижчою в групі нінтеданібу, ніж у групі плацебо (3,6% vs 9,6%). Після оцінки незалежним комітетом частка пацієнтів з підтвердженим або підозрюваним загостренням зменшилась до 1,5% у групі нінтеданібу та 7,3% у групі плацебо.

При об'єднанні результатів не було суттєвої різниці між групами нінтеданібу та плацебо в часі до першого загострення, про яке повідомляє дослідник (HR 0,64; 95% CI від 0,39 до 1,05; $p=0,08$). Проте за оцінками незалежного комітету нінтеданіб мав значну перевагу порівняно з плацебо щодо часу до першого загострення (HR=0,32; 95% CI від 0,16 до 0,65; $p=0,001$).

Отже, у клінічному розділі досьє представлені об'єднані результати досліджень INPULSIS, що повідомлені дослідниками, та за оцінками незалежного комітету з оцінки, що є коректно.

У досьє у PICO кінцевою точкою була визначена ФЖЄЛ, у клінічному розділі досьє також представлені результати порівняльної клінічної ефективності застосування нінтеданібу порівняно з плацебо для лікування дорослих пацієнтів ІЛФ за даними досліджень INPULSIS (публікація Richeldi et al., 2014) і щодо часу до першого загострення, оцінки за респіраторним опитувальником Святого Георгія (SGRQ) та смертності. У фармакоекономічний аналіз був включений результат за кінцевими точками загострення, смертність та абсолютна зміна ФЖЄЛ від базових значень, які зведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати порівняльної клінічної ефективності застосування нінтеданібу порівняно з плацебо для лікування дорослих пацієнтів ІЛФ за даними досліджень INPULSIS (публікація Richeldi et al., 2014), які були включені до фармакоекономічного аналізу

Кінцева точка	Об'єднані дані досліджень INPULSIS			
	Нінтеданіб	Плацебо	Різниця vs плацебо	p-value
Абсолютна зміна ФЖЄЛ від базових значень, мл	-94,5	-205,0	110,6 (95% CI від 83,2 до 137,9)	<0,001
Частота випадків загострень протягом 52 тижнів			RR 0,32 (95% CI від 0,16 до 0,65)	p=0,001
Смерть від будь-якої причини, n (%)	35 (5,5%)	33 (7,8%)	HR 0,70 (95% CI від 0,43 до 1,12)	0,14

Уповноважений орган також зауважує, що ФЖЄЛ, хоча і є сурогатною кінцевою точкою, але вона є валідованою²² і міжнародні експерти зміну даного показника використовують для оцінки прогресування ІЛФ²³. Однак зважаючи, що клінічна перевага нінтеданібу продемонстрована за сурогатною кінцевою точкою (ФЖЄЛ) через 52 тижні лікування та має місце гетерогенність отриманого результату щодо часу до першого загострення між двома дослідженнями (які є ідентичними за дизайном та за базовими характеристиками включених пацієнтів); спостерігалась тенденція переваги нінтеданібу порівняно з плацебо щодо показників смертності та оцінки за SGRQ, проте без статистично значущої різниці у результаті, існує певна невизначеність щодо очікуваної клінічної користі нінтеданібу при лікуванні пацієнтів визначеної у досьє цільової популяції (дорослі пацієнти з ІЛФ легкого та помірного ступеня з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення).

Для представлення результатів порівняльної оцінки з безпеки заявленого лікарського засобу нінтеданіб у досьє за основу було взято результати клінічних досліджень INPULSIS (публікації *Richeldi et al., 2014* та *Corte et al., 2015*). Також у матеріалах досьє було надано Періодичний оновлюваний звіт з оцінки користі-ризиків нінтеданібу (PBRER) за період 16.04.2022 року по 15.10.2022 року. Інформація наданого періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризиків за період 16.04.2022 року по 15.10.2022 року є **конфіденційною**.

Отже, у клінічних дослідженнях INPULSIS середня тривалість (стандартне відхилення) експозиції до нінтеданібу становила 10,3 місяці (3,4), до плацебо – 10,8 місяці (2,8). Комплаєнс до досліджуваного лікування становив 96,4% та 96,77%, відповідно. Зменшення дози досліджуваного лікарського засобу спостерігалось у 27,9% в групі нінтеданібу та у 3,8% в плацебо. Переривання лікування більше ніж у 1 випадку було у 23,7% пацієнтів в групі нінтеданібу та 9,9% в групі плацебо. Середня тривалість переривання лікування (стандартне відхилення) в групі нінтеданібу становила 25,1 днів (18,8), в групі плацебо – 25,6 днів (15,3) (*Corte et al., 2015*).

Загалом передчасно припинили досліджуване лікування 24,5% пацієнтів групи нінтеданібу та 18,9% пацієнтів групи плацебо. Припинили досліджуване

²² <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>

²³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9851481/>

лікування через побічні реакції у групі нінтеданібу 19,3% пацієнтів, а у групі плацебо – 13,0% (Corte et al., 2015).

Принаймні одна побічна реакція була зареєстрована у 96,4% пацієнтів групи нінтеданібу та у 88,7% пацієнтів групи плацебо в рамках дослідження INPULSIS-1, у дослідженні INPULSIS-2 спостерігалася аналогічна картина – 94,5% порівняно з 90,4%, відповідно (Richeldi et al., 2014). Об'єднані дані є аналогічними – 95,5% пацієнтів групи нінтеданібу та у 89,6% пацієнтів групи плацебо (Corte et al., 2015).

Частка пацієнтів із клінічно значущими побічними реакціями була порівнюваною: INPULSIS-1 – 31,1% порівняно з 27,0%; INPULSIS-2 – 29,8% порівняно з 32,9% (Richeldi et al., 2014); об'єднані дані аналогічні – 30,4% порівняно з 30,0%, відповідно (Corte et al., 2015).

Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні нінтеданібу була діарея: INPULSIS-1 – 61,5% порівняно з 18,6%; INPULSIS-2 – 63,2% порівняно з 18,3% (Richeldi et al., 2014); об'єднані дані – 62,4% порівняно з 18,4% (Corte et al., 2015). Серед пацієнтів, які отримували нінтеданіб та мали діарею, найбільш часто повідомлялося про слабку та помірну вираженість побічних реакцій (93,7% в INPULSIS-1 та 95,2% в INPULSIS-2 (Richeldi et al., 2014)). Об'єднані дані свідчать, що діарея легкого та середнього ступеня спостерігалася у 94,5% пацієнтів групи нінтеданібу та у 97,4% пацієнтів групи плацебо (Corte et al., 2015). Випорожнення у пацієнтів з діареєю до 4-х разів на день були зафіксовані у 60,0% пацієнтів групи нінтеданібу та у 76,0% в групі плацебо. Діарея стала причиною передчасного вибуття пацієнтів із дослідження в групі нінтеданібу у 14 пацієнтів (4,5%) та у жодного пацієнта з групи плацебо в дослідженні INPULSIS-1; в дослідженні INPULSIS-2 ці показники становили 14 (4,3%) та 1 (0,5%) пацієнт, відповідно (Richeldi et al., 2014). Об'єднані дані – 4,4% порівняно з 0,2% (Corte et al., 2015).

Підвищення рівнів трансаміназ частіше спостерігалися в групах нінтеданібу. Рівень трансаміназ (АЛТ та/або АСТ), що перевищував верхню границю норми у 3 рази був зареєстрований: INPULSIS-1 – 4,9% порівняно з 0,5%; INPULSIS-2 – 5,2% порівняно з 0,9% (Richeldi et al., 2014). Об'єднані дані – 5,0% порівняно з 0,7% (Corte et al., 2015).

Про епізоди кровотеч повідомлялося у 10,3% пацієнтів групи нінтеданібу та у 7,8% пацієнтів групи плацебо. Носова кровотеча була зафіксована у 4,1% та у 3,1% пацієнтів, відповідно. Синці спостерігалися у 1,6% та 0,9%, відповідно. Значущі кровотечі були нечасто – у 1,3% та у 1,4%, відповідно. Про шлунково-кишкову перфорацію повідомлялося у 2-х пацієнтів з групи нінтеданібу. Артеріальну гіпертензію зафіксували у 5,2% та 4,0%, відповідно (Corte et al., 2015).

Побічні реакції, пов'язані із розладами серця, були зафіксовані у 10,0% та 10,6%, відповідно. Про значущі побічні реакції було повідомлено у 5,0% групи нінтеданібу та у 5,4% пацієнтів групи плацебо; завершилися фатально у 0,5% пацієнтів групи нінтеданібу та 1,4% групи плацебо (Corte et al., 2015). Інфаркт міокарда був у 2,7% та 1,2% пацієнтів, відповідно (об'єднані дані) (Corte et al.,

2015). Загалом у 2 випадках в групах нінтеданібу та у 1 випадку у групі плацебо побічні реакції завершилися фатально.

Частка пацієнтів із інфекційними побічними реакціями була однаковою у групах: 56,3% порівняно з 53,9%, відповідно. Частка пацієнтів із побічними реакціями, що стосуються дихальних шляхів, грудної клітки чи середостіння становила 39,8% порівняно з 41,8% (Corte et al., 2015).

Під час проведення експертизи уповноваженим органом було встановлено, що результати з безпеки застосування нінтеданібу порівняно з плацебо для лікування дорослих пацієнтів з ІЛФ (публікації Richeldi et al., 2014 та Corte et al., 2015) у досьє представлені коректно.

Найбільш частими побічними реакціями у дослідженнях INPULSIS (публікація Corte et al., 2015) у групах нінтеданібу та плацебо були: діарея (62,4% пацієнтів vs 18,4%), нудота (24,5% пацієнтів vs 6,6%), назофарингіт (13,6% пацієнтів vs 16,1%), кашель (13,3% пацієнтів vs 13,5%), прогресування ІЛФ (10,0% пацієнтів vs 14,4%), бронхіт (10,5% пацієнтів vs 10,6%), задишка (7,7% пацієнтів vs 11,3%), зниження апетиту (10,7% пацієнтів vs 5,7%), блювання (11,6% пацієнтів vs 2,6%).

Про будь-які побічні реакції повідомляли 609 (95,5%) пацієнтів групи нінтеданібу порівняно з 379 (89,6%) пацієнтами групи плацебо. Побічні реакції, що призвели до постійного зниження дози, були у 101 (15,8%) пацієнтів групи нінтеданібу порівняно з 2 (0,5%) пацієнтами групи плацебо. Побічні реакції, що призвели до остаточного припинення лікування, були у 123 (19,3%) пацієнтів груп нінтеданібу порівняно з 55 (13,0%) пацієнтами групи плацебо. Побічні реакції, пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами (за повідомленням дослідників), були у 455 (71,3%) та 120 (28,4%) пацієнтів, відповідно. Тяжкі побічні реакції були зафіксовані у 174 (27,3%) пацієнтів групи нінтеданібу порівняно з 127 (30,0%) пацієнтами групи плацебо. Серйозні побічні реакції були зафіксовані у 194 (30,4%) пацієнтів групи нінтеданібу порівняно з 99 (23,4%) пацієнтами групи плацебо. Побічні реакції, які призвели до смерті, були у 37 (5,8%) пацієнтів групи нінтеданібу порівняно з 31 (7,3%) пацієнтами групи плацебо.

Уповноваженим органом була проведена оцінка методологічної якості досліджень INPULSIS, результати яких представлені у публікаціях Richeldi et al., 2014 та Corte et al., 2015 за допомогою листа оцінки для проведення фахової експертизи державної оцінки медичних технологій²⁴. За результатами оцінки уповноваженим органом встановлено, що методологічна якість досліджень INPULSIS (публікації Richeldi et al., 2014 та Corte et al., 2015) є прийнятною, що співпадає з оцінкою заявника. Клінічні дослідження INPULSIS вивчали чітко визначене клінічне питання. У публікаціях Richeldi et al., 2014 та Corte et al., 2015 визначені цільова популяція, досліджуваний лікарський засіб, лікарський засіб порівняння та результати. Розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим, для рандомізації застосовували інтерактивну телефонну та веб-систему відповідей. Пацієнти, дослідники та спонсор не знали про

²⁴ https://moz.gov.ua/uploads/10/50328-dn_1741_06102023_dod.pdf

призначення досліджуваного лікування протягом усього дослідження. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому етапі були збалансованими в групах лікування. У дослідженнях INPULSIS детально визначені дозування, спосіб введення, частота введення досліджуваних лікарських засобів. За протоколом дослідження при загостренні або у разі прогресування захворювання пацієнтам було дозволено призначати азатіоприн, циклофосфамід, циклоспорин, N-ацетилцистеїн або кортикостероїди в дозі понад 15 мг на день за преднізоном на розсуд дослідника, проте у публікації не наведено дані за групами лікування щодо отримання вищезазначеного лікування. У дослідженнях INPULSIS зазначена кількість пацієнтів, включених у кожну групу лікування, які вийшли з досліджень до їх завершення. Пацієнти могли отримувати супутню терапію та найбільш частими методами лікування були інгібітори P-глікопротеїну, інгібітори протонної помпи та антагоністи H₂-рецепторів, антиагреганти, системні кортикоїди та бронходилататори. Результати представлено за всіма зазначеними кінцевими точками. У публікації Richeldi et al., 2014 представлено результати порівняльної клінічної ефективності застосування нінтеданібу порівняно з плацебо. У публікації Corte et al., 2015 представлено узагальнені результати з безпеки застосування нінтеданібу порівняно з плацебо для лікування ІЛФ у дорослих.

Додатково заявником на запит уповноваженого органу були надані результати дослідження INPULSIS-ON (Crestani et al., 2019)²⁵, хоча результати даного дослідження для оцінки порівняльної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу не розглядалося у досьє. Пацієнти, які завершили участь у 52 тижневих дослідженнях INPULSIS, могли отримувати нінтеданіб у розширеному відкритому дослідженні INPULSIS-ON (як пацієнти, які приймали нінтеданіб, так і пацієнти, які отримували плацебо). Метою розширеного дослідження було вивчення довгострокової ефективності і безпеки нінтеданібу при застосуванні пацієнтами з ІЛФ. Відповідно до умов протоколу період припинення лікування між INPULSIS та включенням у дослідження INPULSIS-ON мало становити від 4 до 12 тижнів.

Із 807 пацієнтів, які завершили дослідження INPULSIS, 734 (91%) отримували лікування в дослідженні INPULSIS-ON, з них 430 (59%) продовжували приймати нінтеданіб, а 304 (41%) починали прийом нінтеданібу, що сформувало 2 групи у розширеному дослідженні. Базові характеристики на початку дослідження INPULSIS-ON були подібними між групами та такими ж, як і на початку досліджень INPULSIS, за винятком % ФЖЄЛ від прогнозованого значення (INPULSIS: у групі нінтеданібу середнє значення ФЖЄЛ становило 79,7% ($\pm 17,6$) від прогнозованого значення та у групі плацебо – 79,3% ($\pm 18,2$) від прогнозованого значення; INPULSIS-ON: у групі продовження прийому нінтеданібу середнє значення ФЖЄЛ становило 75,9% ($\pm 18,3$) від

²⁵ Bruno Crestani, John T Huggins, Mitchell Kaye, Ulrich Costabel, Ian Glaspole, Takashi Ogura, Jin Woo Song, Wibke Stansen, Manuel Quaresma, Susanne Stowasser, Michael Kreuter. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. The Lancet Respiratory Medicine, Volume 7, Issue 1, 2019, Pages 60-68, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30339-4). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260018303394>

прогнозованого значення та у групі початку прийому нінтеданібу – 76,7% ($\pm 20,1$) від прогнозованого значення).

Середня експозиція нінтеданібу в усіх пацієнтів, які отримували лікування INPULSIS-ON, становила 31,5 місяців (діапазон 0,0–56,3). Середня загальна експозиція у пацієнтів, які отримували нінтеданіб як у INPULSIS, так і в INPULSIS-ON, становила 44,7 місяців (11,9–68,3). У дослідженні INPULSIS-ON, припинили прийом нінтеданібу під час дослідження 295 (69%) із 430 пацієнтів, які продовжували приймати нінтеданіб, і 219 (72%) із 304 пацієнтів, які розпочали лікування нінтеданібом. Найпоширенішою причиною припинення прийому нінтеданібу були побічні явища, не пов'язані з ідіопатичним легенеvim фіброзом.

Узагальнені дані щодо профілю безпеки з дослідження INPULSIS та INPULSIS-ON з публікації Crestani et al., 2019 представлені у таблиці 3.

Таблиця 3. Результати щодо профілю безпеки з дослідження INPULSIS та INPULSIS-ON

Побічна реакція	INPULSIS		INPULSIS-ON	
	Нінтеданіб (n=638)	Плацебо (n=423)	Продовжили прийом нінтеданібу (n=430)	Розпочали прийом нінтеданібу (n=304)
Середня експозиція, міс	11,9 (0,0–12,7)	11,9 (0,0–13,1)	32,8 (0,1–56,3)	29,4 (0,0–55,0)
≥ 1 ПР	609 (95%)	379 (90%)	422 (98%)	301 (99%)
≥ 1 тяжкої ПР	174 (27%)	99 (23%)	240 (56%)	172 (57%)
≥ 1 серйозної ПР	194 (30%)	127 (30%)	300 (70%)	206 (68%)
≥ 1 ПР, що призвела до припинення лікування	123 (19%)	55 (13%)	172 (40%)	141 (46%)
прогресія ІЛФ	13 (2%)	21 (5%)	51 (12%)	43 (14%)
діарея	28 (4%)	1 (<1%)	20 (5%)	31 (10%)
нудота	13 (2%)	0	2 (<1%)	6 (2%)
дихальна недостатність	0	1 (<1%)	8 (2%)	2 (1%)

Побічною подією, яка найчастіше призводила до остаточного припинення прийому нінтеданібу, було прогресування ІЛФ легень (у 12% пацієнтів, які продовжили прийом нінтеданібу, і у 14% пацієнтів, які розпочали прийом

нінтеданібу) та діарея (у 5% пацієнтів, які продовжили прийом нінтеданібу, і у 10% пацієнтів, які розпочали прийом нінтеданібу).

Отже, результати відкритого розширеного дослідження INPULSIS-ON свідчать про те, що профіль безпеки нінтеданібу узгоджуються з результатами щодо профілю безпеки досліджень INPULSIS. Як зауважують автори публікації тривале лікування нінтеданібом (протягом до 68 місяців) мало контрольований профіль безпеки та переносимості без виявлення нових сигналів безпеки.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України заявлений лікарський засіб нінтеданіб не включено до **шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів** (затверджений наказом МОЗ України від 12.03.2024 № 418)²⁶.

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁷ відсутній уніфікований клінічний протокол, стандарт медичної допомоги пацієнтам з ІЛФ в Україні.

Заявник у досьє піднімав питання про необхідність розробки клінічних протоколів та/або стандартів медичної допомоги пацієнтам з ІЛФ в Україні, оскільки наразі українські фахівці, які лікують пацієнтів з ІЛФ, знайомі із сучасними міжнародними настановами, що наводять алгоритми лікування ІЛФ, але змушені використовувати Методичний посібник «Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування», розроблений ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», УДК 616,24-019.036-07-085, 2016. У досьє зауважено, що даний методичний посібник виданий 8 років тому. Отже, алгоритми лікування, потребують оновлення у відповідності із сучасними рекомендаціями.

Методичний посібник «Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування», 2016²⁸, розроблений ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». В контексті лікування автори методичного посібника посилаються на рекомендації ATS/ERS (2000, 2011, 2015) і зазначають, що на той час основними компонентами лікування є ГК та цитотоксичні засоби. Тоді рекомендували до стандартної терапії додавати НАС у високих дозах. Станом на 2011 рік не було жодних якісних доказів на користь того, що ГК та цитотоксичні препарати збільшують тривалість життя хворих і покращують прогноз. Відповідно до американських рекомендацій 2015 року для лікування ІЛФ було рекомендовано два антифібротичних препарати – пірфенідон та нінтеданіб.

Інгібітор тирозинкінази нінтеданіб блокує рецептори фактори росту ендотелію судин 1–3, рецептори тромбоцитарного фактора росту α і β та рецептори фактора росту фібробластів 1–3, через які реалізується активність кінази. Нінтеданіб конкурентно взаємодіє з АТФ-зв'язуючою ділянкою цих

²⁶<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²⁷ <https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>

²⁸ Методичний посібник «Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування», розроблений ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», УДК 616,24-019.036-07-085, Київ-2016.

рецепторів і блокує внутрішньоклітинну передачу сигналів, яка вкрай важлива для проліферації, міграції та трансформації фіброblastів, що представляють основні патологічні механізми ІЛФ.

Рекомендована доза – 150 мг 2 рази на добу, максимальна добова доза – 300 мг.

Найбільш частими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням нінтеданібу, є діарея, нудота і блювота, біль в області живота, зниження апетиту, зменшення маси тіла і підвищення рівня печінкових ферментів.

У досьє представлено перелік міжнародних клінічних настанов, відповідно до яких нінтеданіб рекомендований для лікування ІЛФ.

1. Ідіопатичний легеневий фіброз (оновлена версія) та прогресуючий легеневий фіброз у дорослих: офіційна клінічна практична настанова Американського торакального товариства, Європейського респіраторного товариства, Японського респіраторного товариства та Латиноамериканської торакальної асоціації (ATS/ERS/JRS/ALAT), 2022 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline)²⁹.

Відповідно до настанови клінічний маршрут пацієнта включає наступні методи лікування: фармакотерапевтичне лікування (нінтеданіб, пірфенідон), нефармакологічні методи лікування (киснева терапія, легенева реабілітація), лікування супутньої патології, симптоматичне лікування (паліативна терапія). Опціонально розглядається трансплантація легень. Окремо приділяється увага моніторингу прогресування захворювання, лікуванню загострень (кортикостероїди).

2. Діагностика та лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Торакальне товариство Австралії та Нової Зеландії та Lung Foundation Australia, короткий виклад позицій, 2017 (Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Thoracic Society of Australia and New Zealand and Lung Foundation Australia position statements summary)³⁰.

Антифібротичне лікування передбачає наступне:

Пацієнтам із ІЛФ легкого та помірного ступеня слід розглянути лікування нінтеданібом або пірфенідоном у якості терапії першої лінії.

У пацієнтів із легким ступенем ІЛФ, безсимптомним захворюванням лікування слід розглядати індивідуально.

У пацієнтів із дуже легким або асимптоматичним перебігом лікування повинно розглядатися індивідуально.

Інше лікування:

Не рекомендована комбінована терапія преднізоном, азатіоприном та НАС.

²⁹ Raghu, Ganesh et al. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline." American journal of respiratory and critical care medicine vol. 205,9 (2022): e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9851481/>

³⁰ Jo HE, Prasad JD, Troy LK, Mahar A, Bleasel J, Ellis SJ, Chambers DC, Holland AE, Lake FR, Keir G, Goh NS, Wilsher M, de Boer S, Moodley Y, Grainge C, Whitford HM, Chapman SA, Reynolds PN, Beatson D, Jones LJ, Hopkins P, Allan HM, Glaspole I, Corte TJ. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: Thoracic Society of Australia and New Zealand and Lung Foundation Australia position statements summary. Med J Aust. 2018 Feb 5;208(2):82-88. doi: 10.5694/mja17.00799. PMID: 29385965.

Не рекомендовано застосування НАС окремо або у комбінації з пірфенідоном.

Не рекомендовано застосування антикоагулянтів.

Пацієнтам, які отримують антикоагулянти за іншим показанням, перед будь-яким внесенням змін рекомендована консультація з відповідними спеціалістами.

Відсутні доведені ефективні методи лікування гострих нападів ІЛФ.

При проведенні верифікаційного аналізу уповноваженим органом була знайдена заява про позицію Торакального товариства Австралії та Нової Зеландії 2023 року **“Лікування ідіопатичного легеневого фіброзу та прогресуючого легеневого фіброзу: заява про позицію Торакального товариства Австралії та Нової Зеландії” (Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision)³¹**, в якій викладені оновлені підходи до лікування ІЛФ порівняно з 2017 роком.

- Антифібротичне лікування для уповільнення прогресування ІЛФ слід розглядати під час встановлення діагнозу ІЛФ у всіх пацієнтів.
- Деякі дані свідчать про те, що антифібротичні препарати можуть зменшити частоту гострих загострень і підвищити виживаність пацієнтів з ІЛФ.
- Рішення про початок і припинення лікування антифібротичними препаратами має бути індивідуальним і залежати від стадії захворювання, уподобань пацієнта, супутніх захворювань і ризику токсичності, а також місцевих обмежень фінансування.
- Немає жодних доказів того, що перехід на альтернативні антифібротичні препарати є корисним для пацієнтів із прогресуючим захворюванням.
- Побічні ефекти не є рідкістю, але, як правило, піддаються контролю і лише іноді призводять до припинення лікування.
- Наразі не рекомендується комбінована антифібротична терапія.

Загострення ІЛФ:

- Прогноз у таких пацієнтів поганий. Доступні варіанти лікування обмежені та не підтверджені даними контрольованих досліджень.
- Загальна анестезія та кардіоторакальна хірургія асоціювалися з підвищеним ризиком загострення ІЛФ. Це слід враховувати при передопераційній оцінці та отриманні інформованої згоди пацієнтів з ІЛФ.
- Кортикостероїди, як правило, у високих дозах, часто використовуються для лікування загострення ІЛФ, але даних про ефективність бракує.
- Роль початку антифібротичної терапії при гострому стані ІЛФ не доведена.

³¹ John A. Mackintosh, Gregory Keir, Lauren K. Troy, Anne E. Holland, Christopher Grainge, Daniel C. Chambers, Debra Sandford, Helen E. Jo, Ian Glaspole, Margaret Wilsher, Nicole S. L. Goh, Paul N. Reynolds, Sally Chapman, Steven E. Mutsaers, Sally de Boer, Susanne Webster, Yuben Moodley, Tamera J. Corte. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand 2023 revision. APSR. 2024 Feb; 29(2): 105-135. <https://doi.org/10.1111/resp.14656>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.14656>

- *Результати трансплантації легень при гострому стані ІЛФ погані, але трансплантація легень може бути доцільною в окремих випадках.*

3. Ідіопатичний легеневий фіброз у дорослих: діагностика та лікування. Клінічна настанова Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги, 2017 (NICE CG 163. Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management)³².

Настановою рекомендовано наступне:

1. Легеневу реабілітацію.

2. Найкращу підтримуючу практику, яка повинна відповідати тяжкості хвороби, швидкості прогресування та уподобанням пацієнта. Це може бути: амбулаторна киснева терапія та тривала киснева терапія та/або легенева реабілітація. Паліативна допомога, включно з лікарськими засобами для нормалізації психологічного стану. Терапія, що потребує лікування супутніх коморбідних станів. Механічна вентиляція легень – за показаннями.

3. Фармакологічне лікування. Рекомендовано хворобо-модифікуючі лікарські засоби – пірфенідон або нінтеданіб. Не рекомендовано будь-які з наступних лікарських засобів (як монотерапію або в комбінаціях): амбрізентан, азатіоприн, бозентан, ко-тримоксазол, мікофенолат мофетил, преднізолон, силденафіл, варфарин.

4. Найкраща підтримуюча практика. Включає симптоматичне лікування, ведення коморбідних станів, скасування терапії, яка є підозріло неефективною або завдає шкоди; догляд наприкінці життя.

5. Трансплантація легень.

6. Вентиляція.

4. Рекомендації з медичного лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Положення про медикаментозне лікування ідіопатичного фіброзу легень, 2017 (Guidelines for the Medical Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática)³³.

В якості фармакотерапевтичного лікування розглядається застосування пірфенідона та нінтеданіба.

Як тільки встановлено діагноз ІЛФ, пацієнтам з легким/помірним зниженням функції легень ($FVC \geq 50\%$ and $DL_{CO} \geq 30\%$) якомога скоріше мають бути призначені пірфенідон або нінтеданіб з метою відстрочення зниження функції легень, яке буде розвиватися без лікування.

Пацієнтам з поганим прогнозом та швидким прогресуванням захворювання ($FVC < 50\%$ та/або $DL_{CO} < 30\%$) – трансплантація легень.

В контексті лікування коморбідних станів розглядається лікування гастроєзофагеального рефлюксу, емфіземи легень, легеневої гіпертензії.

Не рекомендовані: глюкокортикоїди + азатіоприн + НАС; антикоагулянти; бозентан; глюкокортикоїди (монотерапія); глюкокортикоїди +

³² <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>

³³ Xaubet, Antoni et al. "Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis." "Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática." Archivos de bronconeumologia vol. 53,5 (2017): 263-269. doi:10.1016/j.arbres.2016.12.011

імуномодулятори; колхіцин; циклоспорин; етанерцепт; інтерферон-гамма; амбрісентан; NAC (монотерапія).

5. Консенсусний документ щодо діагностики та лікування ідіопатичного легеневого фіброзу: Спільний консенсус Португальського товариства пульмонології, Португальського товариства радіології та ядерної медицини і Португальського товариства патологічної анатомії, 2016 (Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica)³⁴.

Терапевтична стратегія має бути індивідуальною для кожного окремого пацієнта, з урахуванням потенційних переваг та ризиків.

В якості фармакологічного лікування розглядається пірфенідон або нінтеданіб.

Не рекомендовано застосовувати глюкокортикоїди + азатіоприн + NAC; NAC (монотерапія); інтерферон-гамма.

В якості нефармакологічного лікування розглядається дихальна реабілітація, оксигенотерапія, трансплантація легень.

Лікування коморбідних станів включає лікування гострих нападів, гастроєзофагеальних рефлюксів, легеневої гіпертензії, паліативне лікування.

Отже, за результатами проведеного аналізу міжнародних клінічних настанов встановлено, що нінтеданіб (або пірфенідон) рекомендований як варіант фармакотерапевтичного лікування пацієнтів з ІЛФ.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Ефективність витрат нінтеданіб у досьє була оцінена із застосуванням методів витрати-ефективність (cost-effectiveness) та витрати-користь (cost-utility), у яких оцінювалися додані роки життя (LYG) та додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування нінтеданіб. Вибір заявником методів фармакоеконічного аналізу обґрунтовується тим, що наявність у пацієнта ІЛФ впливає не тільки на тривалість життя, але і на якість життя. У фармакоеконічному аналізі використано опубліковані об'єднані дані ефективності та безпеки РКД III фази – INPULSIS-1 та INPULSIS-2.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі Маркова з 3-місячними циклами та часовим горизонтом тривалістю 33 роки (до кінця життя). У моделі показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено тільки прямі витрати. У моделі враховано, що початковий вік пацієнтів становить 67 років, вага – 79 кг, кількість чоловіків – 79% відповідно до даних досліджень INPULSIS.

Структура моделі фармакоеконічного аналізу передбачає три стани: “до загострення”, “після загострення”, “смерть”. У станах “до загострення” і “після

³⁴ Robalo Cordeiro, C et al. “Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica.” Revista portuguesa de pneumologia vol. 22,2 (2016): 112-22. doi:10.1016/j.rppnen.2016.01.003

загострення” пацієнти стратифіковані на групи відповідно до об'єму ФЖЄЛ (що відповідає прогнозованому значенню від 30% до 100% та більше). У моделі пацієнти розпочинають рух зі стану “до загострення” та зі значенням ФЖЄЛ $\geq 50\%$. Ті пацієнти, що зазнали загострення, переходять в стан “смерть” або “після загострення” та можуть зазнати повторного загострення. Під час загострення пацієнт не припиняє основного лікування, а госпіталізується в стаціонар і отримує додаткове лікування азатіоприном, ацетилцистеїном та збільшеною дозою глюкокортикоїду.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу нінтеданібу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p><i>Оцінювана технологія:</i> нінтеданіб + найкраща підтримувальна терапія (НПТ; метилпреднізолон + препарат калію + препарат кальцію; відповідно до Методичного посібника «Ідіопатичний легеневий фіброз: клініка, діагностика, лікування», 2016 та з урахуванням обмеження щодо максимальної добової дози (15 мг за преднізоном) відповідно до умов досліджень INPULSIS)).</p> <p><i>Компаратор:</i> плацебо + НПТ.</p> <p>Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення.</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено з перспективи системи охорони здоров'я – державного платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 33 роки (до досягнення пацієнтами віку 100 років).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності: INPULSIS-1 та INPULSIS-2 (NCT01335464 та NCT01335477; публікація <i>Richeldi et al., 2014</i>).</p> <p>Дані щодо безпеки: INPULSIS-1 та INPULSIS-2 (публікація <i>Richeldi et al., 2014</i> та <i>Corte et al., 2015</i>).</p> <p>Дані щодо корисності: <i>Ara et al., 2011</i>³⁵, дані за SGRQ з INPULSIS-1 та INPULSIS-2 (публікація <i>Richeldi et al., 2014</i>), конвертовані в EQ-5D з використанням алгоритму трансформації з <i>Starkie et al., 2011</i>³⁶.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах часового горизонту 33 роки було отримано результат:</p>

³⁵ Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011 Jun;14(4):539-45. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.029. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21669378.

³⁶ Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health.* 2011 Mar-Apr;14(2):354-60. doi: 10.1016/j.jval.2010.09.011. PMID: 21402304.

		<ul style="list-style-type: none"> • 4,52 LYG для плацебо + НПТ та 6,65 LYG для нінтеданіб + НПТ; • 3,33 QALY для плацебо + НПТ та 4,95 QALY для нінтеданіб + НПТ. <p>Нінтеданіб + НПТ забезпечує для дорослих пацієнтів з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення з дисконтуванням додаткові 2,13 LYG та 1,62 QALY порівняно з плацебо + НПТ.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> • витрати на основну схему лікування; • витрати на лікування загострення; • витрати на лікування побічних реакцій. <p>Витрати на нінтеданіб розраховано заявником на основі ціни з реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ, що становить 66 215,60 грн за упаковку, що містить 60 капсул м'яких по 100 мг або 150 мг нінтеданіб (наказ МОЗ від 13.04.2021 №724). Витрати на день лікування нінтеданібом (300 мг або 200 мг на день) становлять 2 207,19 грн.</p> <p>Витрати на НПТ розраховано заявником на основі середньозважених цін на ЛЗ за період 2020 – 2022 рр. за даними бази SMD. Відповідно до розрахунків у моделі фармакоекономічного аналізу середні витрати на день застосування плацебо + НПТ становлять 14,25 грн у першому циклі моделі та 9,61 грн у подальших циклах моделі. Відповідно, витрати на день лікування нінтеданіб + НПТ у першому циклі моделі становлять 2 221,43 грн та 2 216,80 грн у подальших циклах моделі.</p> <p>Витрати за результатами моделювання: Сукупні витрати на заявлену медичну технологію на горизонт моделювання до 100 років із дисконтуванням 3%: 5 181 406,99 грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння на горизонт моделювання до 100 років із дисконтуванням 3%: 60 297,67 грн. Різниця витрат: 5 121 109,32 грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 402 194,52 грн/LYG; • 3 158 716,92 грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником було проведено однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на $\pm 10\%$. За результатами аналізу заявник робить висновок, що найбільший вплив на показник ICER/QALY має ціна нінтеданіб (капсули по 150 мг), показник скоригованої абсолютної середньої зміни ФЖЄЛ (мл) у групі плацебо + НПТ, показники смертності в обох групах лікування, показник значення загальної оцінки за шкалою SGRQ. Заявник зазначає, що найбільший вплив на ICER має ціна нінтеданіб (капсули по 150 мг) (коливання ICER становить $\pm 277 107,99$ грн/QALY), що пояснюється тим, що вартість</p>

		<p>нінтеданіб має найбільшу частку у структурі вартості лікування. Проте цей параметр піддається управлінню шляхом взаємовигідних домовленостей щодо прийнятної вартості ЛЗ (за умови дотримання механізму забезпечення конфіденційної ціни).</p> <p>Показник скоригованої абсолютної середньої зміни ФЖЄЛ (мл) у групі плацебо + НПТ призводить до коливання ICER від -242 276,21 грн/QALY до +305 875,64 грн/QALY. Даний параметр має певну невизначеність, оскільки в основу моделі лягли дані, отримані в контрольованих умовах. У реальній клінічній практиці в Україні цей параметр може відхилятися в ту чи іншу сторону. Механізм, відповідно до якого можна достовірно передбачити значення цього параметра, відсутній.</p> <p>Зміна показника смертності у групі лікування нінтеданібом призводить до зміни ICER від -175 153,61 грн/QALY до 201 432,35 грн/QALY, у групі плацебо + НПТ – від -170 122,29 грн/QALY до 200 584,55 грн/QALY. Ці параметри також є сферою невизначеності, оскільки спираються на дані РКД, а також не враховують локальну специфіку доступності та якості медичної допомоги, вплив соціальних та економічних факторів.</p> <p>Показник значення загальної оцінки за шкалою SGRQ впливає на значення корисності (utility). Зміна цього параметру на $\pm 10\%$ призводить до зміни ICER від -151 707,26 грн/QALY до 183 766,01 грн/QALY. Враховуючи те, що даний показник було отримано на основі даних пацієнтів досліджень INPULSIS, показники корисності є сферою невизначеності, оскільки фактичні значення корисності для пацієнтів України відсутні.</p> <p>Зазначені вище параметри є сферою невизначеності і не піддаються управлінню, за винятком ціни нінтеданіб, що є контрольованим параметром. З урахуванням ряду інших невизначеностей прийнятна ціна нінтеданіб може обговорюватися в рамках договору керованого доступу. Інші параметри моделі мають незначний вплив на зміну ICER/QALY.</p> <p><i>Варто додати, що за результатами аналізу чутливості, проведеного заявником, ICER/QALY змінюється від 2 881 608,93 грн/QALY до 3 464 592,56 грн/QALY, тобто відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати залишаються неефективними (оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн)).</i></p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>Для проведення розрахунків було зроблено наступні припущення:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) У моделі використано припущення, що ФЖЄЛ $< 30\%$ від прогнозованого значення відповідає якості життя, що дорівнює 0 (смерть). 2) З огляду на патогенез захворювання, припускається, що пацієнт в моделі рухається лише в напрямі зменшення ФЖЄЛ. 3) У моделі використано припущення, що після загострення пацієнт зазнає більш інтенсивного зменшення ФЖЄЛ (використано припущення, що цей параметр буде становити $+30\%$). 4) Відповідно до опублікованих даних частина пацієнтів переходила на схему лікування із зменшеною дозою ЛЗ. З урахуванням

		<p>чисельності пацієнтів та відповідних експозицій до схем лікування було встановлено, що в групі нінтеданібу експозиція до зменшеної дози становила 12,14%, у контрольній – 1,12%. У моделі застосовано припущення, що відсоток пацієнтів, які потребуватимуть зменшеної дози буде таким же, як і в дослідженні. Ймовірно, це ті пацієнти, у яких виникнуть побічні реакції, що призведуть до необхідності зниження дози. Перехід на зменшені дози ЛЗ враховано із другого циклу моделі.</p> <p>5) У моделі використано припущення, що смертність під час загострення (впродовж одного циклу) збільшується на 30% порівняно із станом «до загострення».</p> <p>6) Витрати категорії «госпіталізація» включають перебування в стаціонарі, у тому числі витрати на всі нефармакологічні методи лікування. В економічній оцінці враховується, що пацієнти з ІЛФ в основному перебувають на амбулаторному лікуванні. На цьому етапі держава не забезпечує пацієнтів кисневою терапією, ці витрати (за необхідності) є відповідальністю пацієнта і тому не враховувалися в моделі при лікуванні на амбулаторному етапі.</p> <p>Обмеження аналізу:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Схема із застосуванням нінтеданібу порівнювалася із стандартною терапією в Україні, яка не відповідає сучасним світовим стандартам лікування ІЛФ. Також варто зауважити, що модель враховувала фактично гарантоване державою фінансування в Україні, яке вкрай обмежує доступ пацієнтів України до сучасних схем лікування. Ці два аспекти створюють значну різницю у витратах на сучасну технологію та застарілу технологію, що фінансується державою.2. Економічна оцінка має обмеження, оскільки ґрунтується на даних РКД, які проводились декілька років тому і в країнах, де системи охорони здоров'я та інші умови відрізняються від таких в Україні.3. Економічні оцінки вартості певних станів спираються на поточну нормативну базу, яка може не відповідати забезпеченню медичними послугами населення у 2025 році. Фармакоеконімічні розрахунки проведено в прив'язці до цін на ЛЗ, що були отримані із часів до повномасштабного вторгнення російської федерації.
--	--	--

Отже, за розрахунками заявника застосування нінтеданібу на додаток до НПТ забезпечує додаткові 2,13 LYG та 1,62 QALY порівняно із застосуванням плацебо + НПТ, а додаткові витрати становлять 5 121 109,32 грн протягом 33-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні нінтеданібу на додаток до НПТ для лікування дорослих пацієнтів з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення становить 2 402 194,52 грн на один додатково набутий LYG та 3 158 716,92 грн на один додатково набутий QALY.

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн). Для розрахунку

граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022³⁷.

Зауважуємо, що заявник вбачає певні невизначеності у побудованій моделі фармакоеконічного аналізу, зокрема спричинені відсутністю релевантних даних щодо клінічної ефективності та безпеки нінтеданібу у пацієнтів з ІЛФ в Україні (вплив на зменшення ФЖЄЛ та смертність як нінтеданібу, так і стандартної терапії в реальних умовах, а не контрольованих) та відсутністю локальних даних щодо показників корисності. Зокрема, заявник розглядає можливість зменшення вартості препарату за умови дотримання конфіденційності відповідної ціни та релевантності чисельності цільової когорти пацієнтів та брати на себе певні ризики в рамках договору керованого доступу.

Уповноважений орган погоджується із заявником, що побудована модель фармакоеконічного аналізу має певні невизначеності, проте зміна вхідних параметрів в аналізі чутливості щодо скоригованої абсолютної середньої зміни ФЖЄЛ, смертності та загальної оцінки за шкалою SGRQ може зменшувати ICER, але не призводить до зміни висновку, що витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні. За результатами аналізу чутливості заявником було встановлено, що ціна нінтеданібу є параметром, що має найбільший вплив на ICER, та є контрольованим параметром, з чим уповноважений орган також погоджується. Зміна даного параметру моделі дійсно впливає на ICER, зокрема може призвести до якісної зміни характеристики рівня ефективності витрат відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат: у зв'язку з відсутністю відповідних даних для умов України, джерелом показників корисності (*utilities*) для розрахунку QALY слугували результати за респіраторним опитувальником Святого Георгія (SGRQ) з досліджень INPULSIS, конвертовані в EQ-5D з використанням алгоритму трансформації з Starkie et al., 2011. В умовах відсутності первинних даних у моделі фармакоеконічного аналізу було враховано рівномірне зниження корисності від стану до стану.

Варто зауважити, що у Starkie et al., 2011 зазначено, що підхід прогнозування показників корисності EQ-5D на основі SGRQ може бути корисним за певних обставин, однак для ОМТ, де важлива точність оцінки, важливим є те, щоб показники корисності були отримані безпосередньо з клінічних досліджень. У той же час відповідно до даних протоколу досліджень INPULSIS збір даних за EQ-5D був передбачений. Також уповноваженим органом було знайдено публікацію Rinciog et al., 2017³⁸, у якій надано показники

³⁷ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

³⁸ Rinciog C, Watkins M, Chang S, Maher TM, LeReun C, Esser D, Diamantopoulos A. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2017 Apr;35(4):479-491. doi: 10.1007/s40273-016-0480-2. PMID: 28039616; PMCID: PMC5357477.

корисності із зазначенням, що їх було отримано на основі індивідуальних даних з опитувальника EQ-5D пацієнтів досліджень INPULSIS. У зв'язку із вищезазначеним заявнику було запропоновано розглянути можливість використання даних з Rinciog et al., 2017.

Заявником було додатково імплементовано у модель дані з Rinciog et al., 2017. З використанням цих даних у моделі фармакоекономічного аналізу заявника ICER становить 3 055 012,64 грн/QALY. Отже, різниця у результатах є незначною. Проте заявник наголошує, що за відсутності локальних даних щодо показників корисності використання будь-якого варіанту показників корисності є значною невизначеністю.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування нінтеданібу на додаток до НПТ на основі недисконтованих прямих витрат на рік лікування, що розраховані за результатами моделювання Маркова з часовим горизонтом 5 років.

Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у підпункті 1 пункту 3 висновку. Відповідно, заявником було встановлено, що у першому році аналізу лікування потребуватиме 174 пацієнти (показник поширеності), в подальших роках очікувана кількість нових пацієнтів становитиме 77 осіб щорічно (показник захворюваності).

У аналізі впливу на показники бюджету заявником було досліджено “діючий сценарій”, за якого всі пацієнти отримують плацебо + НПТ, “новий сценарій 1”, який передбачає поступовий щорічний 20% перехід на терапію заявленим ЛЗ (базовий сценарій) та “новий сценарій 2”, який передбачає 100% перехід на терапію заявленим ЛЗ (додатковий сценарій).

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій для лікування дорослих пацієнтів з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення

	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Цільова популяція*	174	77	77	77	77
Діючий сценарій – без втручання: кумулятивна кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію**	184	239	285	320	347

Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ	0	0	0	0	0
Новий сценарій 1 – з втручанням: кумулятивна кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію та заявлений ЛЗ**	185	241	289	330	364
• з них отримують стандартну терапію**	144	169	174	160	133
• з них отримують заявлений ЛЗ**	41	72	115	170	231
Новий сценарій 2 – з втручанням: кумулятивна кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений ЛЗ**	186	247	303	352	395
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого ЛЗ	2 543 849,32	2 945 410,56	3 533 933,75	3 997 292,36	4 346 868,12
Новий сценарій 1 – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	26 431 951,20	47 412 664,83	77 168 634,08	115 586 289,19	161 087 295,01
• з них витрати на нінтеданіб	23 857 407,49	44 398 737,47	73 502 004,89	111 358 505,55	156 373 627,44
Новий сценарій 2 – витрати у схемі лікування з заявленим ЛЗ	118 319 079,49	171 773 421,18	215 456 619,63	254 408 493,39	288 826 093,71
• з них витрати на нінтеданіб	115 626 076,09	168 554 137,30	211 485 445,05	249 766 865,34	283 592 057,73
Додатковий вплив на бюджет (“новий сценарій 1” - “діючий сценарій”), грн	23 888 101,88	44 467 254,26	73 634 700,33	111 588 996,83	156 740 426,89
Додатковий вплив на бюджет (“новий сценарій 2” - “діючий сценарій”), грн	115 775 230,17	168 828 010,62	211 922 685,88	250 411 201,03	284 479 225,59

* перший рік – загальна кількість пацієнтів (за показником поширеності), наступні роки – кількість нових пацієнтів, що додаються щороку (захворюваність)

*** з урахуванням клінічного ефекту та пацієнтів першого циклу наступного року (тобто, у даному рядку таблиці відображено кількість пацієнтів, що потребують лікування станом на кінець року – кількість пацієнтів, що продовжують отримувати лікування станом на кінець року та кількість нових пацієнтів станом на перший цикл наступного року)*

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ (“новий сценарій 1”), який коливається від 23 888 101,88 грн до 156 740 426,89 грн протягом 5 років аналізу та додатковий вплив на бюджет при повному переході на терапію заявленим ЛЗ (“новий сценарій 2”), який коливається від 115 775 230,17 грн до 284 479 225,59 грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн). При сценарії повного переходу на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу та починаючи з третього року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,20-1,61 рази залежно від року прогнозування.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету: *в аналізі впливу на показники бюджету заявника враховано, що пацієнти, які потребують лікування нінтеданібом отримують доступ до ЛЗ рівномірно протягом року. Відповідно, у першому році “нового сценарію 1” кожного циклу 20% пацієнтів отримують доступ до лікування заявленим ЛЗ, у другий, третій, четвертий та п'ятий роки – кожного циклу 40%, 60%, 80%, 100% від нововиявлених пацієнтів. Отже, варто враховувати, що станом на 5 рік аналізу впливу на показники бюджету не вся популяція пацієнтів, яка потребує лікування заявленим ЛЗ, отримує доступ до лікування.*

Однак варто зауважити, що оскільки наразі дорослі пацієнти з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення в Україні отримують стандартну терапію, яка не відповідає сучасним алгоритмам лікування пацієнтів з ІЛФ, зокрема те, що за даними фахівців Інституту фізіатрії та пульмонології (лист від 11.08.2021 № 175) застосування глюкокортикоїдів є частково виправданим на початковому етапі лікування для пом'якшення симптомів, але є неприйнятним для тривалої терапії у зв'язку з неефективністю, уповноважений орган зазначає, що 100% перехід на лікування заявленим ЛЗ (“новий сценарій 2”) є більш релевантним до розгляду.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу

порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Для розрахунку потреби заявником було використано дані щодо кількості зареєстрованих пацієнтів з ІЛФ за даними Інституту фізичної та пульмонології в Україні. Станом на січень 2021 року в Україні зареєстровано 174 пацієнти з ФЖЄЛ $\geq 50\%$. За розрахунками заявника очікувана захворюваність становитиме 77 пацієнтів із ФЖЄЛ $\geq 50\%$. Тому орієнтовна потреба в лікарському засобі нінтеданіб відповідно до інформації з досьє становитиме 174 пацієнти у першому році аналізу та по 77 нових пацієнтів у наступні 4 роки. Уповноважений орган приймає представлену заявником кількість пацієнтів, які потребуватимуть застосування нінтеданібу, оскільки розрахунки базуються на кількості діагностованих випадків ІЛФ в Україні.

Компаратором у досьє було обрано плацебо на фоні застосування кортикостероїдів. Вибір компаратором плацебо, а саме відсутність специфічної антифібротичної терапії у досьє здійснено відповідно до рекомендацій Настанови та є релевантним до умов реальної клінічної практики України на даний час.

Інформація про наявність клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з технологією порівняння при лікуванні пацієнтів з ІЛФ з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованих значень у досьє представлена коректно.

Клінічна ефективність нінтеданібу порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з ІЛФ у досьє представлена за результатами двох досліджень INPULSIS тривалістю 52 тижні (публікація *Richeldi et al., 2014*). За результатами досліджень INPULSIS нінтеданіб мав перевагу над плацебо щодо річної швидкості зниження ФЖЄЛ (різниця: 109,9; 95% CI від 75,9 до 144,0, $p < 0,001$) та часу до першого загострення (HR: 0,32 95% CI від 0,16 до 0,65, $p = 0,001$), абсолютної зміни ФЖЄЛ від базових значень (різниця: 110,6; 95% CI від 83,2 до 137,9, $p < 0,001$). За результатами об'єднаного аналізу (INPULSIS-1 та INPULSIS-2) при застосуванні нінтеданібу порівняно з плацебо не було суттєвої різниці у скоригованій середній зміні загальної оцінки SGRQ від вихідного рівня до 52-го тижня дослідження (різниця, -1,43 бали; 95% CI, від -3,09 до 0,23; $p = 0,09$) та смерті від будь-якої причини (HR 0,70, 95% CI від 0,43 до 1,12, $p = 0,14$), смерті від респіраторної причини (HR 0,74, 95% CI від 0,41 до 1,34, $p = 0,34$), on-treatment смерті (HR 0,68, 95% CI від 0,39 до 1,19, $p = 0,16$).

Результати аналізу безпеки у досьє представлені за даними досліджень INPULSIS (*Richeldi et al., 2014* та *Corte et al., 2015*). Найбільш частими побічними реакціями у дослідженнях INPULSIS у групах нінтеданібу та плацебо були: діарея (62,4% пацієнтів vs 18,4%), нудота (24,5% пацієнтів vs 6,6%), назофарингіт (13,6% пацієнтів vs 16,1%), кашель (13,3% пацієнтів vs 13,5%), прогресування ІЛФ (10,0% пацієнтів vs 14,4%), бронхіт (10,5% пацієнтів vs 10,6%), задишка (7,7% пацієнтів vs 11,3%), зниження апетиту (10,7% пацієнтів vs 5,7%), блювання (11,6% пацієнтів vs 2,6%).

За даними періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризик (PBRER) за період 16.04.2022 року по 15.10.2022 року підтверджено відомий профіль користі та ризику нінтеданібу.

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування лікарського засобу нінтеданіб на додаток до НПТ для лікування дорослих пацієнтів з ІЛФ із легким та помірним ступенем з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням плацебо + НПТ, що є коректним. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) перевищує 5 ВВП на душу населення, такі витрати є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

На підставі розрахунків, наданих заявником, уповноваженим органом було встановлено, що застосування нінтеданібу на додаток до НПТ пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням плацебо + НПТ, що є коректним – додатковий вплив на бюджет коливається від 23 888 101,88 грн до 156 740 426,89 грн при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ протягом 5 років аналізу та від 115 775 230,17 грн до 284 479 225,59 грн при повному переході на терапію заявленим ЛЗ. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ в Україні на підставі даних державних витрат на ЛЗ у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн). При сценарії повного переходу на терапію заявленим ЛЗ вплив на бюджет щодо витрат на заявлений ЛЗ буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу та починаючи з третього року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,20-1,61 рази залежно від року прогнозування. Однак враховуючи те, що наразі в Україні пацієнти отримують стандартну терапію, яка не відповідає сучасним алгоритмам лікування пацієнтів з ІЛФ уповноважений орган зазначає, що 100% перехід на лікування заявленим ЛЗ є більш релевантним до розгляду.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закупаються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів

керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я:

Відповідно до пп.1 та 2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну ОМТ для лікарського засобу нінтеданіб, капсули м'які по 100 мг та 150 мг, щодо можливості включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за показанням лікування ідіопатичного легеневого фіброзу у дорослих.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Результати порівняльної клінічної ефективності у досьє представлені за даними досліджень INPULSIS, описаних у публікаціях *Richeldi et al., 2014*. У пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом нінтеданіб мав перевагу над плацебо щодо річної швидкості зниження ФЖЄЛ (різниця: 109,9; 95% СІ від 75,9 до 144,0, $p < 0,001$) та часу до першого загострення (HR: 0,32 95% СІ від 0,16 до 0,65, $p = 0,001$). Не було суттєвої різниці у скоригованій середній зміні загальної оцінки SGRQ від вихідного рівня до 52-го тижня дослідження (різниця, -1,43 бали; 95% СІ, від -3,09 до 0,23; $p = 0,09$) та смерті від будь-якої причини (HR 0,70, 95% СІ від 0,43 до 1,12, $p = 0,14$), смерті від респіраторної причини (HR 0,74, 95% СІ від 0,41 до 1,34, $p = 0,34$), on-treatment смерті (HR 0,68, 95% СІ від 0,39 до 1,19, $p = 0,16$).

Найбільш частими побічними реакціями у дослідженнях INPULSIS у групах нінтеданібу та плацебо були: діарея (62,4% vs 18,4%), нудота (24,5% vs 6,6%), назофарингіт (13,6% vs 16,1%), кашель (13,3% vs 13,5%), прогресування ІЛФ (10,0% vs 14,4%), бронхіт (10,5% vs 10,6%), задишка (7,7% vs 11,3%), зниження апетиту (10,7% vs 5,7%), блювання (11,6% vs 2,6%). За даними періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризиків (PBRER) за період 16.04.2022 року по 15.10.2022 року підтверджено відомий профіль користі та ризику нінтеданібу.

За розрахунками заявника застосування нінтеданібу на додаток до найкращої підтримуючої терапії забезпечує додаткові 2,13 LYG та 1,62 QALY порівняно із застосуванням плацебо + найкраща підтримуюча терапія, а додаткові витрати становлять 5 121 109,32 грн протягом 33-річного часового горизонту. Згідно фармакоеконімічної моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні нінтеданібу на додаток до найкращої підтримуючої терапії для лікування дорослих пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом із легким та помірним ступенем з форсованою життєвою ємністю легень $\geq 50\%$ від прогнозованого значення становить 2 402 194,52 грн на один додатково набутий LYG та 3 158 716,92 грн на один додатково набутий QALY. Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні такі витрати є

неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн).

Застосування нінтеданібу на додаток до найкращої підтримуючої терапії пов'язане з вищими витратами, порівняно із застосуванням плацебо + найкраща підтримуюча терапія – додатковий вплив на бюджет коливається від 23 888 101,88 грн до 156 740 426,89 грн при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію заявленим лікарським засобом протягом 5 років аналізу та від 115 775 230,17 грн до 284 479 225,59 грн при повному переході на терапію заявленим лікарським засобом. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при 20% переході пацієнтів на терапію заявленим лікарським засобом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб у першому році аналізу буде помірним (у діапазоні 20 млн грн – 38 млн грн), у другому та третьому році – середнім (у діапазоні 38 млн грн – 100 млн грн), у четвертому та п'ятому – великим (більше 100 млн грн). При сценарії повного переходу на терапію заявленим лікарським засобом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим (більше 100 млн грн) протягом кожного з п'яти років аналізу та починаючи з третього року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні, що становить 176 млн грн, у 1,20-1,61 рази залежно від року прогнозування. Однак враховуючи те, що наразі в Україні пацієнти отримують стандартну терапію, яка не відповідає сучасним алгоритмам лікування пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом уповноважений орган зазначає, що 100% перехід на лікування нінтеданібом на додаток до найкращої підтримуючої терапії є більш релевантним до розгляду.

Отже, за результатами державної оцінки медичних технологій щодо можливості включення лікарського засобу нінтеданіб до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я за показанням лікування ідіопатичного легеневого фіброзу легкого та помірного ступеня з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення встановлено:

- наявність міжнародних рекомендацій щодо застосування нінтеданібу для лікування дорослих пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (2016-2022 роки). Відсутні галузеві стандарти (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол), які б регламентували надання медичної допомоги пацієнтам з ідіопатичним легеневим фіброзом в Україні;
- у дорослих пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом клінічна перевага нінтеданібу порівняно з відсутністю антифібротичного лікування (плацебо) підтверджена щодо річної швидкості зниження ФЖЄЛ ($p < 0,001$) та часу до першого загострення ($p = 0,001$), абсолютної зміни ФЖЄЛ від базових значень ($p < 0,001$); також спостерігалась тенденція переваги нінтеданібу порівняно з плацебо щодо зміни оцінки на 52 тижень за респіраторним

опитувальником Святого Георгія (SGRQ) та смерті від будь-якої причини ($p = 0,14$), смерті від респіраторної причини ($p = 0,34$), on-treatment смерті ($p = 0,16$), однак без статистично значущої різниці у результаті;

- за результатами аналізу порівняльної безпеки встановлено, що найбільш частими побічними реакціями, які частіше фіксували при застосуванні нінтеданібу порівняно з плацебо були: діарея (62,4% пацієнтів та 18,4% відповідно), нудота (24,5% пацієнтів та 6,6% відповідно), зниження апетиту (10,7% пацієнтів та 5,7% відповідно), блювання (11,6% пацієнтів та 2,6% відповідно). За даними періодичного оновлюваного звіту з оцінки користі-ризик за період 16.04.2022 року по 15.10.2022 року підтверджено відомий профіль користі та ризику нінтеданібу;

- якість доказових даних (прийнятна);

- пріоритетність досліджуваного захворювання (ідіопатичний легеневий фіброз внесено до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування (затверджений наказом МОЗ України від 27.10.2014 № 778 «Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 13.11.2014 за № 1439/26216);

- орієнтовна потреба в лікарському засобі нінтеданіб відповідно до інформації з досьє становитиме 174 пацієнти з ідіопатичним легенеvim фіброзом з форсованою життєвою ємністю легень $\geq 50\%$ у першому році аналізу та по 77 нових пацієнтів у наступні 4 роки. Відповідно до аналізу впливу на показники бюджету лікування нінтеданібом може отримати 41 – 231 пацієнт протягом 5 років за сценарієм поступового переходу на нову технологію та 186 – 395 пацієнтів протягом 5 років за сценарієм повного переходу на нову технологію;

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу нінтеданіб за визначеним у досьє показанням відсутні;

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні нінтеданібу на додаток до найкращої підтримуючої терапії порівняно з плацебо + найкраща підтримуюча терапія свідчать, що витрати на заявлену медичну технологію є неефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення ICER (3 158 716,92 грн/QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету додатковий вплив на бюджет коливається від 23 888 101,88 грн до 156 740 426,89 грн при поступовому 20% переході пацієнтів на терапію заявленим лікарським засобом протягом 5 років аналізу та від 115 775 230,17 грн до 284 479 225,59 грн при повному переході на терапію заявленим лікарським засобом. Вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб при 20% переході пацієнтів на терапію нінтеданібом коливається від помірного до великого; при сценарії повного переходу – буде великим протягом кожного з п'яти років аналізу та починаючи з третього року перевищуватиме поріг фінансової доступності в Україні у 1,20-1,61 рази залежно від року прогнозування. Однак враховуючи те,

що наразі в Україні пацієнти отримують стандартну терапію, яка не відповідає сучасним алгоритмам лікування пацієнтів із ідіопатичним легеневим фіброзом уповноважений орган зазначає, що 100% перехід на лікування нінтеданібом на додаток до найкращої підтримуючої терапії є більш релевантним до розгляду.

Враховуючи певну невизначеність щодо очікуваної клінічної користі нінтеданібу при лікуванні пацієнтів визначеної у досьє цільової популяції (дорослі пацієнти з ідіопатичним легеневим фіброзом легкого та помірного ступеня з форсованою життєвою ємністю легень $\geq 50\%$ від прогнозованого значення), а саме: клінічна перевага нінтеданібу продемонстрована за сурогатною кінцевою точкою (ФЖЄЛ) через 52 тижні та має місце гетерогенність отриманого результату щодо часу до першого загострення між двома дослідженнями (які є ідентичними за дизайном та за базовими характеристиками включених пацієнтів); спостерігається тенденція переваги нінтеданібу порівняно з плацебо щодо показника смертності та оцінки за респіраторним опитувальником Святого Георгія (SGRQ), проте без статистично значущої різниці у результаті, а також неефективність витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо договорів керованого доступу для лікарського засобу нінтеданіб для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу легкого та помірного ступеня з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення з подальшим моніторингом даних з реальної клінічної практики щодо кількості пацієнтів, показників клінічної ефективності (динаміка форсованої життєвої ємності легень, час до загострення та кількість загострень, смертність) та їх аналізом.

Також необхідна розробка та затвердження галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України (клінічних протоколів та/або стандартів медичної допомоги), які б регламентували надання медичної допомоги при лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу та враховували сучасні алгоритми діагностики, лікування, моніторингу стану таких пацієнтів. Враховуючи відсутність єдиного реєстру пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом та, відповідно, неможливість встановлення актуальної кількості дорослих пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом легкого та помірного ступеня з ФЖЄЛ $\geq 50\%$ від прогнозованого значення в Україні, потрібно забезпечити збір потреби у заявленому лікарському засобі з проведенням переоцінки впливу на бюджет у разі необхідності.

Додатково зазначаємо, що досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні відповідно до наданої заявником моделі фармакоекономічного аналізу застосування нінтеданібу на додаток до найкращої підтримуючої терапії порівняно з плацебо + найкраща підтримуюча терапія можливе, якщо ціна на лікарський засіб нінтеданіб буде знижена не менше ніж на ██████████% від заявленої цінової пропозиції до рівня ██████████ грн (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та на ██████████% від заявленої цінової пропозиції

до рівня ██████ грн (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн) за упаковку капсул м'яких по 100 мг або 150 мг №60.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.